



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
"Scienze Biomediche e Biotecnologiche"

CICLO XXX

COORDINATORE Prof. Pinton Paolo

FUNZIONE ENDOTELIALE E STILE DI VITA,
UNA RELAZIONE IMPORTANTE ANCHE NEI
PAZIENTI CON BRONCOPNEUMOPATIA
CRONICA OSTRUTTIVA

Settore Scientifico Disciplinare M-EDF/01

Dottorando

Dott.ssa Bernardi Eva

Eva Bernardi

(firma)

Tutore

Prof.ssa Cogo Annalisa

Annalisa Cogo

(firma)

Anni 2014/2017

INDICE

| | |
|--|---------|
| INTRODUZIONE | pag. 3 |
| 1. LA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO) | pag. 5 |
| 1.1 Definizione | pag. 5 |
| 1.2 Epidemiologia | pag. 7 |
| 1.3 Eziologia e fattori di rischio | pag. 7 |
| 1.4 Patogenesi | pag. 9 |
| 1.5 Manifestazioni Cliniche | pag. 10 |
| 1.6 Diagnosi e valutazione della gravità | pag. 11 |
| 1.6.1 Prove di funzionalità respiratoria | pag. 12 |
| 1.6.2 Valutazione dei sintomi | pag. 12 |
| 1.7 Comorbilità | pag. 13 |
| 1.7.1 BPCO e malattie cardiovascolari | pag. 16 |
| 1.7.2 Fattori di rischio tradizionali e non | pag. 17 |
| 2. FUNZIONE ENDOTELIALE | pag. 20 |
| 2.1 Lo studio della funzione endoteliale | pag. 22 |
| 2.1.1 Dilatazione flusso mediata a livello di un'arteria (FMD) | pag. 22 |
| 2.2 Attività fisica e funzione endoteliale | pag. 24 |
| 2.3 Funzione endoteliale e BPCO | pag. 25 |
| 3. PREVENZIONE E TRATTAMENTO | pag. 27 |
| 3.1 La riabilitazione polmonare | pag. 27 |
| 3.4 Riallenamento all'esercizio nel contesto dei PR | pag. 28 |
| 4. STUDI ESEGUITI | pag. 29 |
| 4.1 Studio 1: "La disfunzione endoteliale nei pazienti BPCO, può essere un link fisiopatologico fra la BPCO e alcune comorbilità." | pag. 30 |
| 4.1.1 Soggetti | pag. 30 |
| 4.1.2 Disegno dello studio | pag. 32 |

| | |
|--|---------|
| 4.1.3 Metodi e strumenti | pag. 32 |
| 1. Charlson Comorbidity Index | pag. 32 |
| 2. Prove di funzionalità respiratoria | pag. 33 |
| 3. Monitoraggio dell'attività fisica con Armband® | pag. 33 |
| 4. Test per la valutazione della funzione endoteliale, FMD | pag. 36 |
| 4.1.4 Analisi statistica | pag. 39 |
| 4.1.5 Risultati | pag. 39 |
| 4.2 Studio 2: “Può un programma di allenamento all’esercizio migliorare la disfunzione endoteliale nei pazienti BPCO?” | pag. 45 |
| 4.2.1 Soggetti | pag. 45 |
| 4.2.2 Disegno dello studio | pag. 47 |
| 4.2.3 Metodi e strumenti | pag. 48 |
| 1. BODE, COTE e Charlson Index | pag. 48 |
| 2. Prove di funzionalità respiratoria | pag. 48 |
| 3. Monitoraggio dell'attività fisica con Armband® | pag. 48 |
| 4. Test per la valutazione della capacità di esercizio | pag. 49 |
| 5. Valutazione della dispnea durante esercizio | pag. 52 |
| 6. Test per la valutazione della funzione endoteliale, FMD | pag. 53 |
| 7. Riallenamento all’esercizio supervisionato | pag. 53 |
| 4.2.4 Analisi statistica | pag. 54 |
| 4.2.5 Risultati preliminari | pag. 55 |
| 5. DISCUSSIONE | pag. 61 |
| 5.1 Limitazioni dello studio | pag. 65 |
| 5.2 Prospettive future | pag. 66 |
| BIBLIOGRAFIA | pag. 67 |
| Appendice 1 | pag. 77 |
| Appendice 2 | pag. 78 |

INTRODUZIONE

La Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva (BPCO) rappresenta un importante problema di sanità pubblica ed è una delle maggiori cause di mortalità e morbilità cronica in Italia e nel mondo. La BPCO è al momento la quarta causa di morte nel mondo, ma le proiezioni la pongono al terzo posto tra le cause di morte entro il 2020 (Murray CJ, 1997).

La BPCO è una malattia multisistemica complessa e frequente, caratterizzata da comorbilità multiple che contribuiscono ai sintomi, alle riacutizzazioni, ai ricoveri e alla mortalità. Le principali comorbilità sono quelle cardiovascolari e metaboliche. La patogenesi dello sviluppo di queste patologie nei soggetti BPCO è tuttora oggetto d'indagine. Nei pazienti BPCO la comorbilità a maggior prevalenza è quella cardiovascolare (CV) che è del 20-22% (Mannino DM, 2008) rispetto al 9% dei soggetti senza tale patologia. Tra le malattie CV quella con un più stretto rapporto con la BPCO è la patologia coronarica (ERS monograph, 2013). Si ritiene quindi indispensabile valutare in questi pazienti, oltre alla funzionalità respiratoria, anche i fattori di rischio CV sia quelli tradizionali sia quelli nuovi. Con nuovi fattori di rischio s'intende: l'infiammazione sistemica, la disfunzione vascolare, la degradazione del tessuto connettivo, lo stress ossidativo e l'ipossia. In particolare per quanto riguarda la disfunzione vascolare, che è l'argomento principale di questo studio, sono state introdotte nuove tecniche di *imaging* fra cui lo studio della funzione endoteliale (*flow mediated dilation*, FMD). La FMD è una misura della funzionalità vascolare valutata attraverso la dilatazione dell'arteria brachiale dopo un periodo transitorio di occlusione dell'arteria stessa. È noto dalla letteratura (Takase B, 1998) che la funzione endoteliale dell'arteria brachiale correla con la funzione endoteliale a livello coronarico e in generale correla con la funzione endoteliale sistemica diventando quindi un importante indice della funzionalità cardiovascolare.

È quindi indispensabile valutare il paziente nella sua complessità per individuare i diversi cluster di malattia e migliorare sia la fenotipizzazione del paziente che le scelte terapeutiche.

Per quanto riguarda queste ultime, le linee guida GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, revision 2017) accanto alla terapia farmacologica, ribadiscono l'importanza di uno stile di vita attivo. È noto che l'inattività fisica è un fattore di rischio indipendente per molte malattie croniche (es. malattia coronarica, diabete di tipo 2 e ultimamente anche la BPCO) (Myers J, 2002). Per questo motivo le linee guida internazionali promosse dalle due principali società di malattie respiratorie (l'American Thoracic Society, ATS e l'European Respiratory Society, ERS) raccomandano il

riallenamento all'esercizio anche per i pazienti BPCO e soprattutto per quelli più compromessi (Spruit MA, 2013) con particolare riguardo per i pazienti inattivi. La riabilitazione respiratoria è la più efficace terapia non farmacologica per migliorare la capacità di esercizio, lo stato di salute, il recupero funzionale e la qualità della vita dei pazienti BPCO (Trooster T, 2005). I programmi di riallenamento all'esercizio devono essere considerati come la terza fase dell'intervento terapeutico (dopo quello preventivo e quello diagnostico-curativo) e devono essere inseriti in un programma integrato. Secondo l'ERS *“la riabilitazione respiratoria ha lo scopo di riportare i pazienti a uno stile di vita indipendente, produttivo e soddisfacente e impedire l'ulteriore deterioramento clinico compatibile con lo stato della malattia”* (Trooster T, 2005).

Uno stile di vita attivo ha un ruolo protettivo anche sulla funzione endoteliale; questo è evidente sia nei soggetti sani sia nei soggetti affetti da patologie croniche quali la malattia cardiovascolare e la sindrome metabolica. È dimostrato che i programmi di allenamento all'esercizio sono in grado di migliorare la disfunzione endoteliale in questa tipologia di soggetti (DeSouza, 2000; Lavrencic A, 2000; Vona M, 2009; Seligman BG, 2011; daSilva CA, 2012; Luck TH, 2012; Cornelissen V, 2014). Per quanto riguarda i pazienti BPCO in letteratura ci sono poche evidenze con risultati contrastanti: Clarenbach CF et al e Ambrosino P et al (Clarenbach CF, 2013; Ambrosino P, 2017) mediante studi retrospettivi hanno dimostrato un miglioramento della funzione endoteliale esercizio-mediata; mentre l'unico studio prospettico non ha avuto questa evidenza (Gelinis JCG, 2017).

Sulla base di queste premesse questo studio ha avuto due obiettivi:

1. Indagare se la valutazione della funzione endoteliale mediante la tecnica della FMD può essere un link fra la BPCO e le patologie cardiovascolari;
2. Valutare l'effetto di un programma di allenamento basato sul cammino sulla funzione endoteliale.

Entrambe le tematiche indagate hanno un denominatore comune: l'esercizio fisico.

Questa tesi riporta quindi due diversi progetti:

- i) **Valutazione della funzione endoteliale in 4 gruppi di soggetti: sani, con BPCO, con cardiopatia ischemica e soggetti con ambedue le patologie;**
- ii) **Valutazione della funzione endoteliale dopo un programma di allenamento all'esercizio basato sul cammino della durata di 8 settimane in pazienti BPCO.**

1. LA BRONCOPNEUMOPATIA CRONICA OSTRUTTIVA (BPCO)

1.1 Definizione

Secondo la definizione del progetto GOLD (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, revision 2017) del 2017 la BPCO (Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva) “è una malattia frequente, prevenibile e trattabile, caratterizzata da persistenti sintomi respiratori e limitazione al flusso aereo, dovuta ad anomalie sia delle vie aeree che alveolari, solitamente causate da una significativa esposizione a particelle nocive o gas”.

Si tratta quindi di una malattia progressiva e invalidante che comporta un deterioramento della funzionalità respiratoria attraverso un'ostruzione progressiva delle vie aeree, scarsamente o per nulla reversibile, associata a una distruzione del parenchima polmonare.

L'acronimo BPCO riassume due diversi quadri patologici: la malattia delle piccole vie aeree (bronchiolite ostruttiva) dovuta alla flogosi cronica e al rimodellamento e l'enfisema polmonare cioè la distruzione della componente elastica con il deterioramento della superficie deputata agli scambi gassosi (Figura 1).

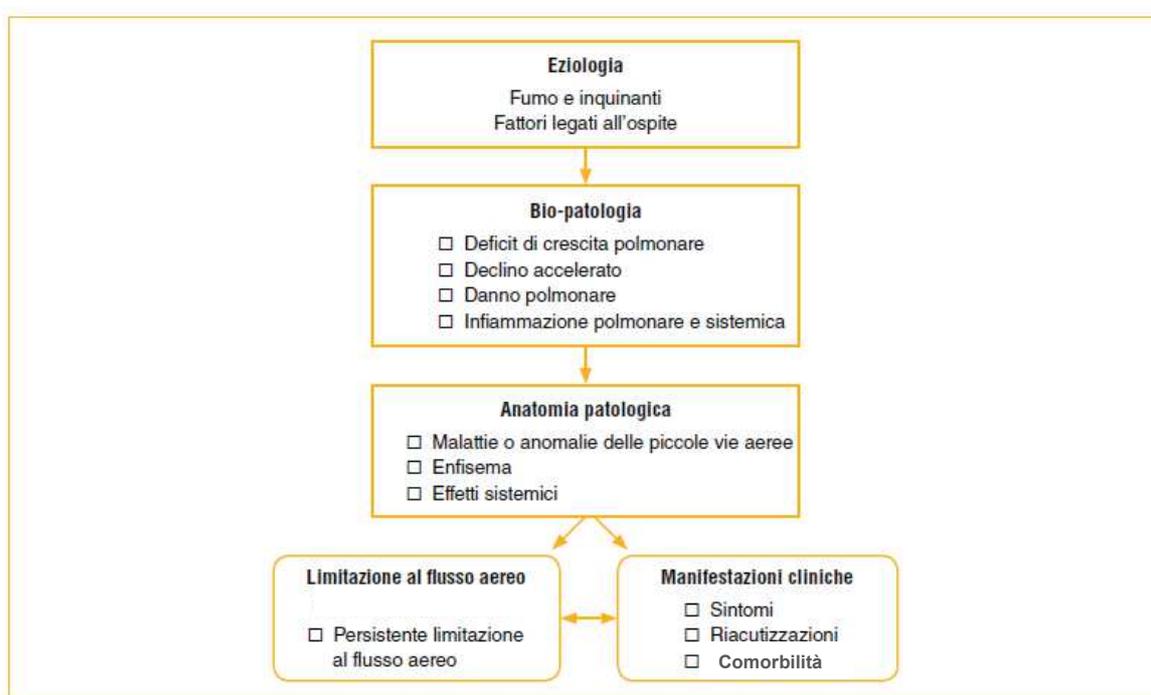


Figura 1. Meccanismi eziologici, bio-patologici e anatomo-patologici della BPCO che conducono alla limitazione al flusso aereo e alle manifestazioni cliniche (modificata da GOLD, revision 2017).

Queste alterazioni costituiscono quindi la base dell'ostruzione bronchiale. Infatti, il flusso aereo durante una manovra respiratoria forzata è determinato dal rapporto tra la forza di ritorno elastico del polmone (che promuove il flusso stesso) e la resistenza delle vie aeree (che si oppone al flusso). La bronchiolite vi contribuisce aumentando le resistenze delle vie aeree periferiche mentre l'enfisema diminuendo la forza di retrazione (Rugarli, 2010), Figura 2.

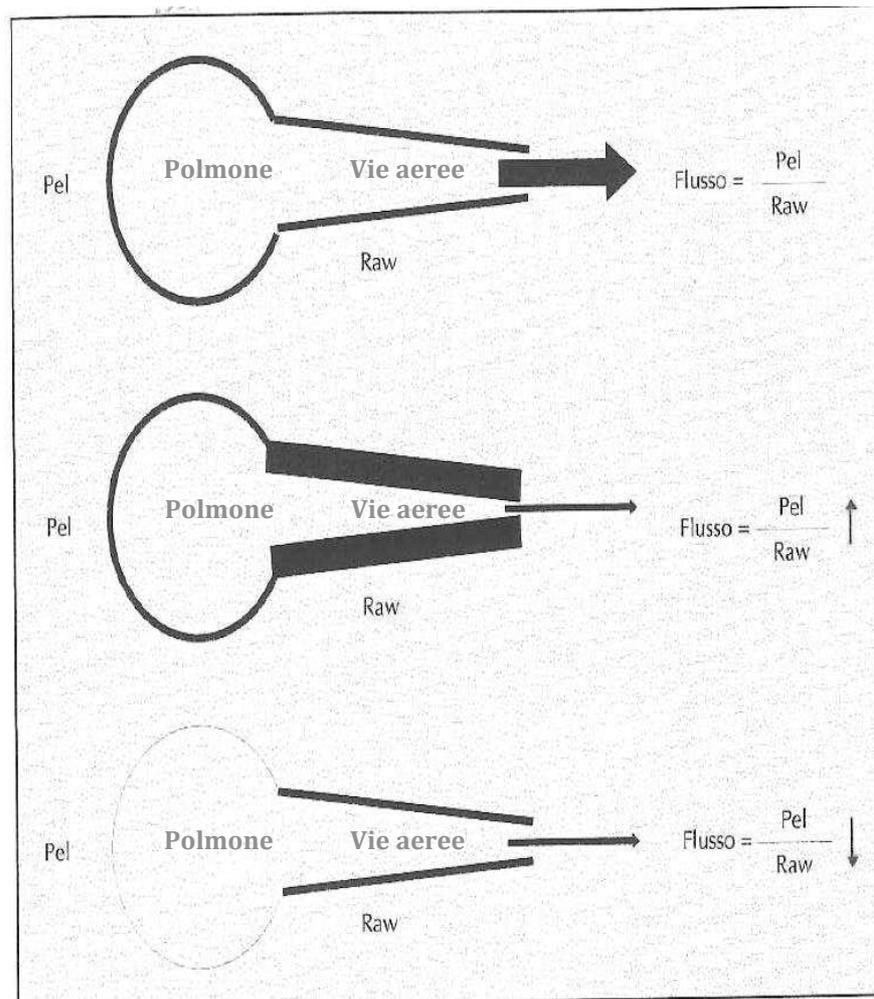


Figura 2. Principali meccanismi all'ostruzione al flusso aereo nella BPCO.

Abbreviazioni: Pel, pressione elastica; Raw, resistenza vie aeree.

(Modificata da "I quaderni della BPCO")

1.2 Epidemiologia

La BPCO rappresenta un importante problema di sanità pubblica ed è una delle maggiori cause di mortalità e morbilità cronica in Italia e nel mondo; è al momento la quarta causa di morte (Mannino DM, 2008), ma le proiezioni la pongono al terzo posto entro il 2020. Si ritiene che l'impatto della BPCO continuerà a crescere nei prossimi decenni a causa del persistere dell'esposizione a fattori di rischio e al progressivo invecchiamento della popolazione (Chen JC, 1999; Stang P, 2000; Ward MM, 2000).

La prevalenza della BPCO è stimata tra il 5-10% nella popolazione generale, la mortalità varia tra i diversi Paesi e i diversi gruppi di popolazione; è concentrata nell'adulto e nell'anziano prevalentemente di sesso maschile; è maggiore nei fumatori e negli ex fumatori.

Senza dubbio la BPCO porta a una sostanziale invalidità, alla perdita di produttività e a una peggiore qualità della vita che aumentano con il progredire della malattia. Il suo impatto socio-economico è quindi molto importante. Le riacutizzazioni e l'insufficienza respiratoria possono rendere necessario sia il ricovero ospedaliero sia terapie complesse e costose (Fabbri L, 1998). L'ossigenoterapia domiciliare a lungo termine rappresenta un ulteriore costo nella gestione di questo tipo di pazienti.

Inoltre, sia la mortalità sia la morbilità per BPCO sono influenzate dalla presenza di comorbilità croniche quali le malattie cardiovascolari e metaboliche, le malattie muscoloscheletriche e le neoplasie; infatti le principali cause di morte nei pazienti BPCO sono di origine cardiovascolare o neoplastica, piuttosto che l'insufficienza respiratoria (Rugarli, 2010).

1.3 Eziologia e fattori di rischio

L'origine della malattia è un'inflammatione cronica delle vie respiratorie dovuta all'esposizione prolungata alle particelle inquinanti.

Nell'ambito dell'eziologia della malattia è importante considerare anche i fattori di rischio individuali e ambientali. Il fattore individuale meglio documentato è il deficit ereditario dell' α 1-antitripsina (α 1AT), mentre i fattori ambientali più comuni sono: il fumo di sigaretta, le esposizioni professionali, le sostanze irritanti, l'inquinamento outdoor e indoor, quest'ultimo di particolare importanza nei paesi in via di sviluppo (GOLD, revision 2017).

Il fumo è il fattore di rischio più noto e più importante e il suo controllo consente di prevenire lo sviluppo della malattia e di modificarne la storia naturale. L'abitudine al fumo

è associata a una maggiore prevalenza di sintomi respiratori, in particolare tosse e catarro cronici, e a un più rapido declino della funzionalità respiratoria (Fletcher C, 1977). Per questo motivo l'età d'inizio, la quantità di sigarette/anno e lo stato di fumatore sono importanti fattori predittivi di morte per BPCO. Quindi, la cessazione del fumo, benché non porti a risoluzione completa del quadro ostruttivo, è la misura più efficace ed economicamente vantaggiosa per rallentare la progressione della malattia.

È comunque importante sottolineare che la BPCO si sviluppa anche in soggetti non fumatori soprattutto in quelli esposti a polveri e fumi nell'ambiente di lavoro (per esempio nel settore tessile, agricolo, chimico). L'esposizione lavorativa è infatti responsabile del 31% della BPCO in soggetti non fumatori e solo del 19% in quelli fumatori (Celli BR, 2005).

Recentemente anche la sedentarietà è stata aggiunta a questi fattori di rischio più conosciuti e similmente alle altre patologie croniche (cardiovascolari e dismetaboliche) rappresenta un fattore prognostico negativo (Blair SN, 1996; Balir SN, 1999; Meyers J, 2002; Grazi G, 2009). Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, 2009) l'inattività è uno dei principali fattori di rischio per le malattie non trasmissibili (compresa la BPCO); Figura 3.

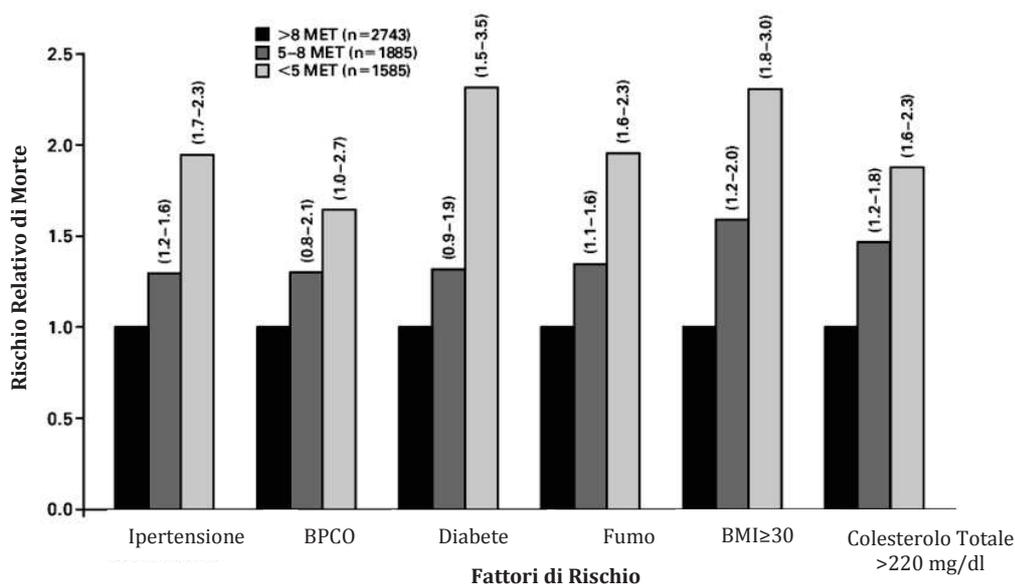


Figura 3. Rischio relativo di morte per tutte le cause in soggetti con diversi fattori di rischio e con una capacità di esercizio minore a 5 MET, fra 5 e 8 MET e superiore a 8 MET.

(Modificata da Meyers J, 2002)

1.4 Patogenesi

Il fumo e gli altri inquinanti provocano una risposta infiammatoria (sia broncopolmonare che sistemica) che può essere considerata come una normale risposta fisiologica dell'immunità innata agli irritanti. Nei soggetti che svilupperanno la BPCO la risposta infiammatoria è anomala perché amplificata e in grado di automantenersi.

Lo stress ossidativo svolge un ruolo importante nella patogenesi della BPCO: un'aumentata produzione di radicali liberi dell'ossigeno (superossido, perossido d'idrogeno e acido ipocloroso), oltre a inibire l'antiproteasi α 1-antitripsina induce un'ipersecrezione di muco. Questa ipersecrezione è associata a una disfunzione ciliare, che agisce da chemo-attrattore amplificando così la risposta infiammatoria, stimolando il rilascio di mediatori dell'infiammazione e accelerando l'ipertrofia della muscolatura liscia bronchiale.

Nei pazienti BPCO si evidenzia un modello infiammatorio tipico caratterizzato dalla presenza di linfociti TCD8, di eosinofili, di macrofagi e di mastociti. I macrofagi e mastociti rilasciano citochine proinfiammatorie e fattori di crescita che inducono i cambiamenti strutturali (Rugarli, 2010).

Un altro meccanismo di danno è rappresentato dallo squilibrio proteasi/antiproteasi: le proteasi, derivate dalle cellule infiammatorie, mediano la distruzione dell'elastina, componente principale del parenchima polmonare, causando così l'enfisema; Figura 4.

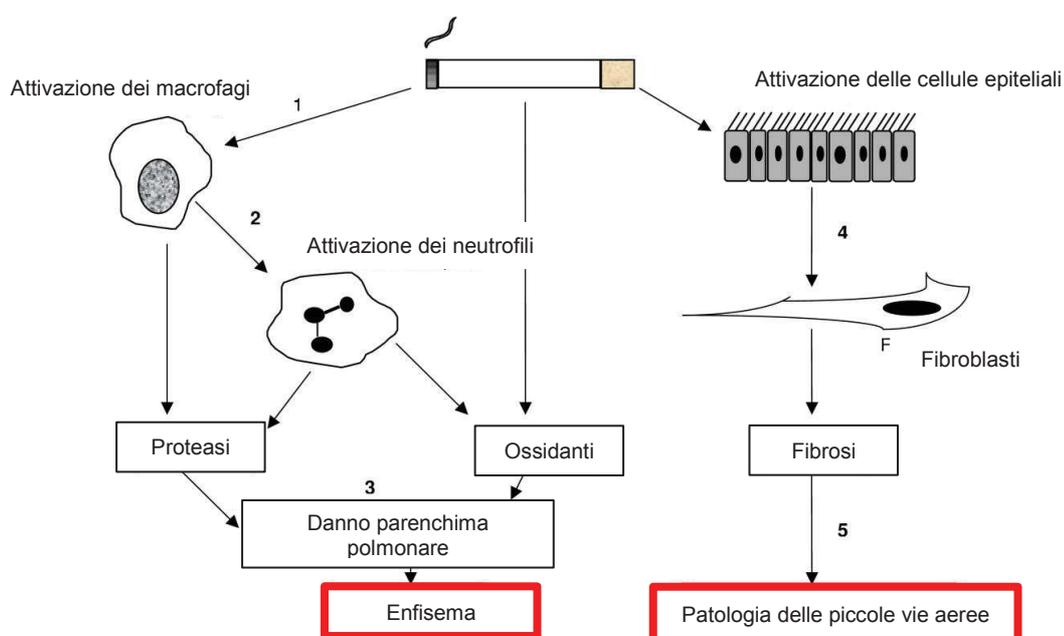


Figura 4. Ruolo del fumo di sigaretta nella patogenesi della BPCO. (Modificata da Wood AM, 2006)

1.5 Manifestazioni cliniche

La BPCO all'esordio è in genere asintomatica, spesso tosse e catarro cronici precedono di molti anni lo sviluppo della malattia. Da notare però che in alcuni soggetti una significativa limitazione al flusso può svilupparsi in assenza di tosse cronica ed espettorazione.

I sintomi più frequenti sono:

- La **tosse cronica**, generalmente produttiva. Può rappresentare il primo sintomo e manifestarsi dapprima in maniera saltuaria per poi divenire, con il progredire della malattia, quotidiana;
- La **dispnea**, descritta dai pazienti come “mancanza di respiro” o “fame d'aria”. È il sintomo principale e il motivo per cui i pazienti richiedono accertamenti. È tipicamente progressiva e invalidante. Inizialmente si manifesta solo durante sforzi intensi, in seguito anche per sforzi più lievi limitando anche le attività quotidiane. Infine si può presentare anche a riposo;
- Il respiro sibilante, il senso di costrizione e/o oppressione toracica possono essere sintomi riferiti dal paziente ma sono meno specifici.

I pazienti affetti da BPCO vanno spesso incontro a episodi di riacutizzazione della sintomatologia respiratoria caratterizzati da un aumento della dispnea e/o tosse ed escreato produttivo di entità superiore alla normale variabilità giornaliera. L'incidenza delle riacutizzazioni è maggiore nei pazienti con BPCO grave. Esse hanno un notevole impatto sulla qualità della vita e sulla prognosi. Le cause più comuni sono le infezioni dell'albero tracheo-bronchiale e l'esposizione a inquinanti ambientali o domestici. Nella maggior parte sono la conseguenza di un banale raffreddamento ma si ritiene che il peggioramento dei sintomi possa essere legato anche alla presenza delle comorbilità (Rugarli, 2010).

Quando la patologia peggiora, compaiono i segni dell'insufficienza respiratoria: ipossiemia e ipercapnia. In queste fasi avanzate sono frequenti anche l'anoressia e la perdita di peso.

1.6 Diagnosi e valutazione della gravità

La diagnosi di BPCO dovrebbe essere presa in considerazione in tutti i soggetti di età superiore a 40 anni che presentano tosse cronica in genere produttiva e/o una storia di esposizione ai fattori di rischio per la malattia. Una dettagliata anamnesi è quindi essenziale nel sospetto di malattia (Tabella 1).

| | |
|---|---|
| <i>Considerare la diagnosi di BPCO ed eseguire la spirometria se uno dei seguenti indicatori è presente in un individuo di età superiore a 40 anni. Questi indicatori non sono diagnostici di per sé, ma la presenza di più indicatori chiave aumenta la probabilità di diagnosi di BPCO. La spirometria è necessaria per confermare la diagnosi.</i> | |
| Dispnea | Progressiva nel tempo Peggiora solitamente con lo sforzo Persistente |
| Tosse cronica | Può essere intermittente e può essere non produttiva Respiro sibilante ricorrente |
| Presenza di escreato | Qualsiasi tipo di espettorazione cronica può indicare la presenza di BPCO |
| Infezioni ricorrenti delle vie aeree inferiori | |
| Storia di esposizione ai fattori di rischio | Fattori legati all'ospite Fumo di tabacco Fumo proveniente da biocombustibili utilizzati per cucinare e riscaldare Polveri, vapori, fumi, gas e altri agenti chimici professionali |
| Familiarità per BPCO e/o fattori legati all'infanzia | Ad esempio basso peso alla nascita, frequenti infezioni respiratorie nell'infanzia |

Tabella 1. Indicatori chiave per la diagnosi di BPCO.

Bisogna inoltre indagare l'impatto della sintomatologia sulle attività quotidiane e porre attenzione all'eventuale presenza di comorbidità, ai trattamenti farmacologici in atto e allo stato di ansia e depressione (Rugarli, 2010).

Il sospetto diagnostico deve comunque essere confermato dai test di funzionalità respiratoria (spirometria) che consentono di individuare la patologia anche prima della comparsa dei sintomi.

1.6.1 Prove di funzionalità respiratoria

La spirometria è indispensabile per diagnosticare e per fare una stadiazione della BPCO.

In presenza di ostruzione bronchiale è indispensabile somministrare un broncodilatatore (400 mcg di Salbutamolo) e ripetere la spirometria dopo almeno 15 minuti. La persistenza dell'ostruzione conferma la non reversibilità della stessa e orienta quindi il sospetto diagnostico verso la BPCO.

Secondo le linee guida GOLD (GOLD, revision 2017) la diagnosi di ostruzione bronchiale si ha quando il rapporto VEMS/CVF < 0.70 [rapporto fra il volume espiratorio massimo nel primo secondo (VEMS) e la capacità vitale forzata (CVF)] diversamente da quanto riportato nelle guida ATS/ERS per l'interpretazione della spirometria (Miller MR, 2005).

Per quanto riguarda la gravità della limitazione al flusso aereo, questa si classifica sulla base del valore del VEMS espresso in percentuale del predetto.

Secondo le linee guida GOLD 2017 (GOLD, Revision 2017) parliamo di deficit ostruttivo:

- Lieve: VEMS \geq 80% del teorico
- Moderato: $50\% \leq$ VEMS < 80% del teorico
- Grave: $30\% \leq$ VEMS < 50% del teorico
- Molto Grave: VEMS < 30% del teorico

1.6.2 Valutazione dei sintomi

In un paziente con BPCO è molto importante valutare il tipo e la gravità dei sintomi, la frequenza delle riacutizzazioni e la presenza di comorbilità.

Nella valutazione dei sintomi è utile l'utilizzo dei questionari quali ad esempio: CAT (COPD Assessment Test; Jones PW, 2009), mMRC (modified Medical Research Council; Bestall JC, 1999) e SGRQ (St. George's Respiratory Questionnaire; Jones PW, 1991).

Per valutare il rischio di riacutizzazioni future ci si avvale del dato anamnestico del numero di riacutizzazioni in un anno e della spirometria: 2 o più riacutizzazioni nel corso dell'ultimo anno e/o un VEMS < 50% del teorico costituiscono fattore di rischio elevato per lo sviluppo futuro di riacutizzazioni (GOLD, revision 2017).

Tenendo presente tutti questi fattori possiamo infine ottenere una valutazione combinata che può essere così riassunta: Figura 5.

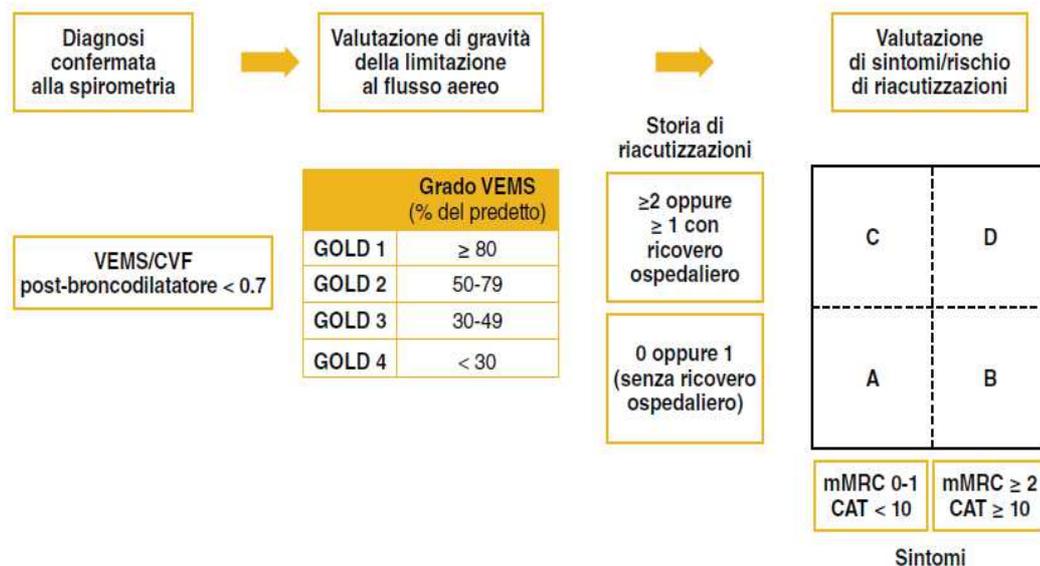


Figura 5. Valutazione combinata e rischio di riacutizzazioni. (Modificata da GOLD, revision 2017)

Abbreviazioni: VEMS, volume espiratorio massimo nel primo secondo; CVF, capacità vitale forzata; GOLD, Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease; mMRC, modified Medical Research Council; CAT, COPD Assessment Test.

1.7 Comorbilità

Nella BPCO le comorbilità sono definite come altre patologie croniche che colpiscono i pazienti BPCO ma che differiscono dalle conseguenze sistemiche della stessa sebbene entrambe influenzino il decorso della patologia. Ad esempio, la cardiopatia ischemica è una comune comorbilità mentre il cuore polmonare cronico è una nota conseguenza sistemica della malattia. Le comorbilità possono essere presenti in tutte le fasi della malattia e avere un elevato impatto clinico (Divo M, 2012) ed economico (Menzin J, 2008).

Le comorbilità possono condividere gli stessi meccanismi fisiopatologici della BPCO e presentano un impatto significativo sullo stato di salute, sull'utilizzo delle risorse sanitarie e sull'ospedalizzazione del paziente. Importante sottolineare che la mortalità è spesso dovuta alle comorbilità associate (es. malattie cardiovascolari) prima delle cause respiratorie.

Un'interessante studio (Divo M, 2012) ha permesso di visualizzare in una forma innovativa le patologie più frequentemente associate alla BPCO e la loro correlazione con il rischio di morte (Figura 6).

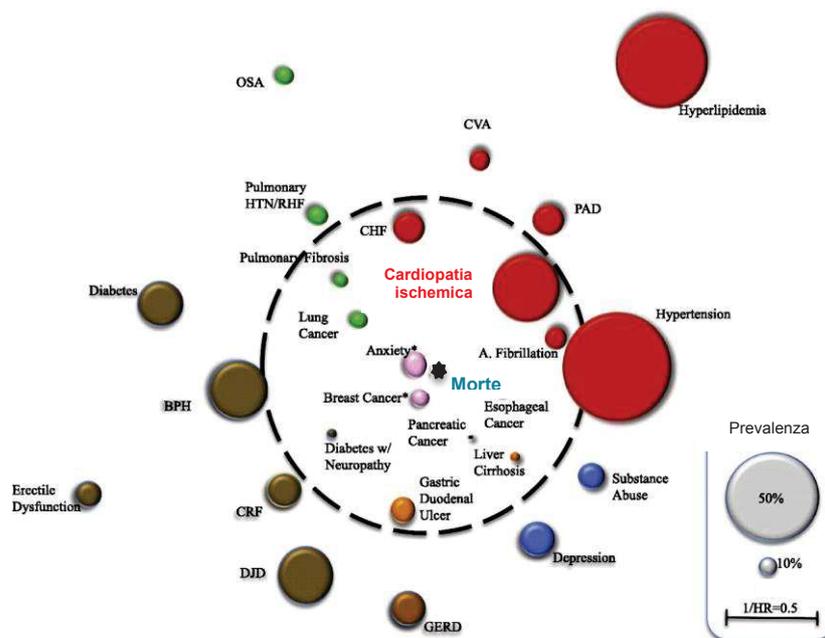


Figura 6. “Comorbidoma” è una rappresentazione grafica delle comorbilità con una prevalenza >10% e di quelle maggiormente associate al rischio di morte. Più la sfera è vicina al centro (mortalità) maggiore è l’associazione fra la patologia e il rischio di morte. Tutte le patologie che presentano un aumento significativo del rischio di morte sono inserite nel cerchio tratteggiato. (Modificata da Divo M, 2012)

Lo stesso autore (Divo M, 2012) inoltre ha proposto un nuovo codice (il COTE index) per aumentare l’accuratezza prognostica (Tabella 2). Le patologie indipendentemente associate ad un maggior rischio di morte in un paziente BPCO sono 12 e costituiscono il nucleo di comorbilità a cui prestare maggior attenzione per poter svolgere un trattamento mirato e personalizzato.

| Comorbidità | Punteggio |
|---|-----------|
| Neoplasia polmonare, esofagea, pancreatica, mammaria* | 6 |
| Ansia* | 6 |
| Altre neoplasie | 2 |
| Cirrosi epatica | 2 |
| Fibrillazione atriale/Flutter | 2 |
| Diabete con neuropatia | 2 |
| Fibrosi polmonare | 2 |
| Scompenso cardiaco congestizio | 1 |
| Ulcera gastrica/duodenale | 1 |
| Cardiopatìa ischemica | 1 |

Tabella 2. Comorbidità e punteggi utilizzati per il calcolo del CODE Index.

* Solamente per la popolazione femminile.

Per quanto riguarda le patologie cardiovascolari è stato dimostrato che i pazienti BPCO hanno una prevalenza di cardiopatìa ischemica, di patologia cerebrovascolare e di arteriopatia periferica significativamente maggiore rispetto al resto della popolazione (Mannino DM, 2008).

In particolare, in un'analisi combinata di due larghi studi epidemiologici Mannino (Mannino DM, 2008) evidenzia che la prevalenza delle malattie cardiovascolari (CV) nei pazienti BPCO è pari al 20-22% rispetto al 9% nei soggetti non BPCO. Inoltre la presenza di comorbidità pesa di più nei pazienti BPCO con un grado più avanzato della malattia (GOLD III e IV rispetto a I e II); Figura 7.

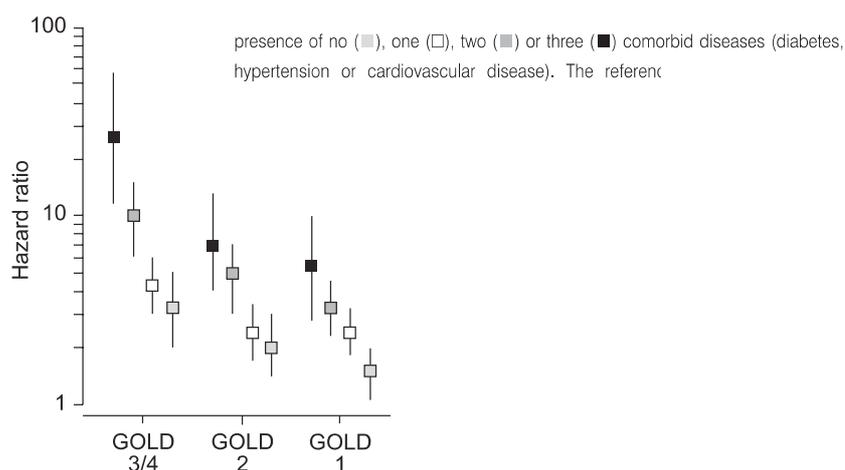


Figura 7. Rischio di mortalità entro 5 anni secondo le classi GOLD e in base alla presenza di nessuna, 1, 2 o 3 patologie concomitanti (diabete, ipertensione o malattie cardiovascolari). (Modificata da Mannino DM, 2008)

La principale comorbilità CV nei soggetti BPCO è la cardiopatia ischemica. Diversi studi (Soriano JB, 2005; Curkendall SM, 2006; Menzin J, 2008; Barr RG, 2009; Divo M, 2012) hanno dimostrato che la prevalenza di tale patologia e la probabilità di svilupparla è significativamente aumentata anche dopo aggiustamento per i noti fattori di rischio cardiovascolare; quindi possiamo dire che la BPCO stessa è un fattore di rischio per le patologie CV.

Importante sottolineare che l'inattività fisica svolge un ruolo importante nello sviluppo di comorbilità ed è associata ad una maggiore mortalità (Wen CP, 2011) anche nei pazienti BPCO (Yohannes AM, 2002). A sua volta le stesse comorbilità possono contribuire a diminuire il livello di attività fisica in questi pazienti, indipendentemente dal grado di ostruzione delle vie aeree (Sievi NA, 2015).

1.7.1 BPCO e malattie cardiovascolari

La BPCO e le malattie cardiovascolari, in particolare quella coronarica (o CAD, Coronary Artery Disease), sono condizioni comuni la cui prevalenza è destinata ad aumentare con l'invecchiamento della popolazione. In passato queste due patologie sono state considerate due condizioni distinte sebbene legate da fattori eziologici comuni (soprattutto il fumo). Attualmente diversi studi hanno evidenziato l'esistenza di una relazione più complessa fra BPCO e CAD (ERS monograph, 2013). I meccanismi che legano queste due patologie sono complessi, multifattoriali e non ancora spiegati completamente (Figura 8).

Nei pazienti BPCO la mortalità per patologie cardiovascolari è responsabile del 20-30% dei decessi e il rischio di morte è due volte maggiore rispetto ai pazienti senza la BPCO (Camilli AE, 1991; Huiart L, 2005). È noto inoltre che la gravità dell'ostruzione bronchiale (riduzione del VEMS in %) è associata a un aumento di mortalità per tutte le cause. La presenza di ostruzione bronchiale è un fattore di rischio per eventi CV indipendente dal fumo in particolare, a ogni decremento del 10% del VEMS corrisponde un incremento della mortalità CV del 28% (Sin DD, 2007).

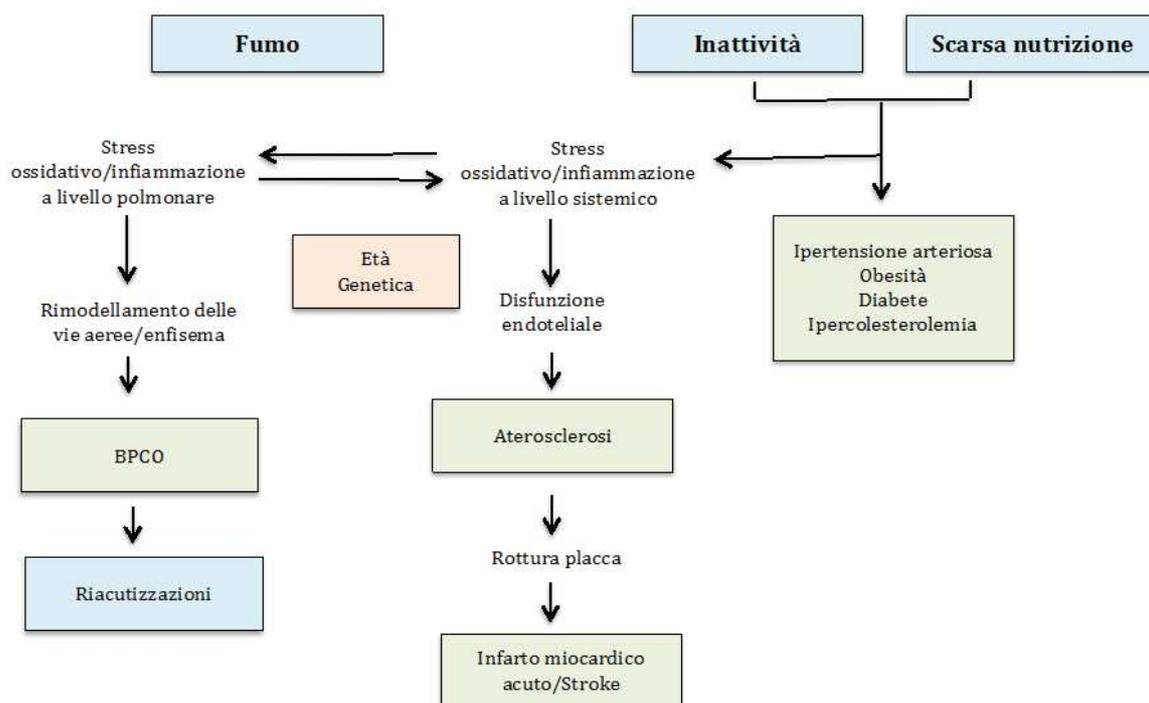


Figura 8. Relazione fra BPCO e patologie cardiovascolari. (Modificata da Decramer M, 2013)

1.7.2 Fattori di rischio cardiovascolari nei pazienti BPCO

Studi di popolazione hanno dimostrato che la BPCO è un fattore di rischio per le patologie CV (Sin DD, 2005; Stone IS, 2012) indipendentemente dalla presenza di altri fattori di rischio.

Consideriamo i fattori di rischio tradizionali:

1. **Il fumo di sigaretta.** È noto che il fumo di sigaretta gioca un ruolo chiave sia nella patogenesi della BPCO che in quella delle patologie cardiovascolari. I pazienti BPCO hanno una maggiore suscettibilità ai danni del fumo di sigaretta rispetto ai soggetti fumatori che non sviluppano la patologia e questa relazione può essere considerata valida anche per i possibili effetti sul sistema vascolare (ERS monograph, 2013). Il fumo di sigaretta, così come l'esposizione alle altre particelle inquinanti, inducono una risposta infiammatoria cronica a livello polmonare che può determinare l'ostruzione cronica delle vie aeree (GOLD, revision 2017) ma anche una risposta infiammatoria a livello arterioso contribuendo all'aterosclerosi e favorendo un'instabilità della placca arteriosa stessa.
2. **Il diabete.** La BPCO è associata a una maggiore prevalenza di diabete e di sindrome metabolica (ERS monograph, 2013). Lo studio "Framingham Heart Study" evidenzia un'aumentata prevalenza di diabete nei soggetti con una

funzionalità respiratoria ridotta (Walter RE, 2008).

3. **L'inattività fisica.** L'inattività fisica è un fattore di rischio indipendente per le patologie CV come sottolineato nelle raccomandazioni dell'American Heart Association e dell'American College of Sport Medicine (Nelson ME, 2007). È noto come pazienti BPCO comunemente vanno incontro a una riduzione della capacità di esercizio e a una limitazione delle attività quotidiane. Diversi studi hanno dimostrato come pazienti BPCO di grado moderato-severo presentano un livello di attività fisica minore rispetto a soggetti sani di pari età (rispettivamente, numero di passi < del 40% e tempo trascorso in attività fisica < del 55%) (Singh S, 2001; Sandland CJ, 2001; Schonhofer B, 2005; Pitta F, 2009). Ci sono inoltre evidenze in letteratura che dimostrano che uno stile di vita attivo è associato a una riduzione del numero di riacutizzazioni e a una probabilità di sopravvivenza maggiore (Figura 9) (Garcia-Aymerich J, 2006; Waschki B, 2011).

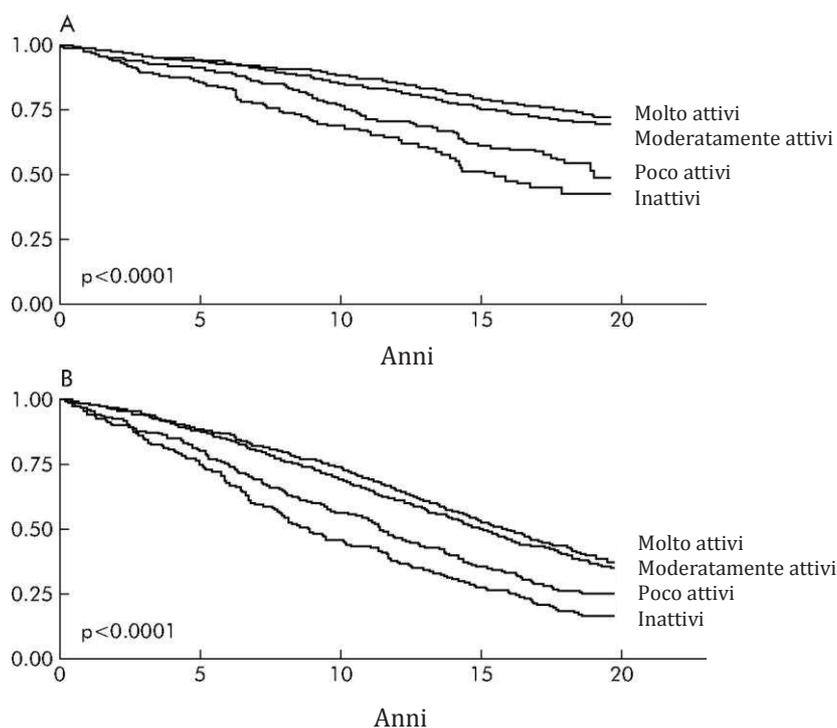


Figura 9. (A) Kaplan-Meier curve: rischio di re-ospedalizzazione suddiviso in 4 classi sulla base dello svolgimento di regolare attività fisica nei soggetti BPCO. (B) Kaplan-Meier curve: rischio di mortalità per tutte le cause suddiviso in 4 classi sulla base dello svolgimento di regolare attività fisica nei soggetti BPCO. (Modificata da Garcia-Aymerich J, 2006)

Accanto a questi tradizionali fattori di rischio CV recentemente sono stati ipotizzati altri nuovi meccanismi che potrebbero contribuire all'aumento del rischio di patologia CV nei soggetti BPCO:

4. **Infiammazione sistemica.** L'infiammazione sistemica è una manifestazione extrapolmonare della BPCO. Specifiche cellule infiammatorie hanno un ruolo fondamentale nella formazione della placca aterosclerotica, nella sua rottura e nell'aterotrombosi (Libby P, 2009).
5. **Ipossia** (intermittente durante esercizio o nelle riacutizzazioni oppure persistente nei casi più gravi di malattia). L'ipossia può aumentare il rischio di eventi CV attraverso diversi meccanismi: influenzando l'aterogenesi, inducendo uno stress emodinamico con l'attivazione del sistema simpatico e riducendo la variabilità della frequenza cardiaca (ERS monograph, 2013).
6. **Degradazione del tessuto connettivo.** La degradazione dell'elastina fa parte del normale invecchiamento della parete vasale e conduce alla "rigidità" dell'arteria. La rigidità arteriosa è valutata attraverso la misurazione della pressione aortica (PWA) in particolare attraverso la velocità dell'onda sfigmica.
I pazienti BPCO possono presentare una degradazione dell'elastina sia a livello polmonare che extrapolmonare (es. vasale). Infatti è dimostrato che la PWA è aumentata nei pazienti BPCO (McAllister DA, 2007).
7. **Disfunzione vascolare.** La disfunzione dei vasi di grande, medio e piccolo calibro sono fattori di rischio per l'insorgenza di eventi CV. La funzione delle arterie di medio calibro è valutata attraverso la dilatazione flusso mediata (*flow mediated dilation*, FMD) a livello dell'arteria brachiale. Recentemente è stato evidenziato che i soggetti BPCO hanno una riduzione della FMD sebbene i meccanismi di danno endoteliale non siano ancora chiari del tutto e verosimilmente sono multifattoriali: infiammazione cronica, ipossia, ma anche la BPCO stessa (Ambrosino P, 2017).
8. Un altro meccanismo potrebbe essere mediato dallo **stress ossidativo**. Nei pazienti BPCO è presente un aumentato stress ossidativo sia a livello polmonare che sistemico (MacNee W, 2005). Una recente *review* evidenzia una relazione fra l'incremento dello stress ossidativo e l'insorgenza di processi aterosclerotici (Kattoor AJ, 2017).

2. FUNZIONE ENDOTELIALE

Il tessuto endoteliale è un particolare tipo di tessuto epiteliale pavimentoso non stratificato di derivazione mesenchimale che costituisce il monostrato cellulare che riveste la superficie interna dei vasi sanguigni (Figura 10).

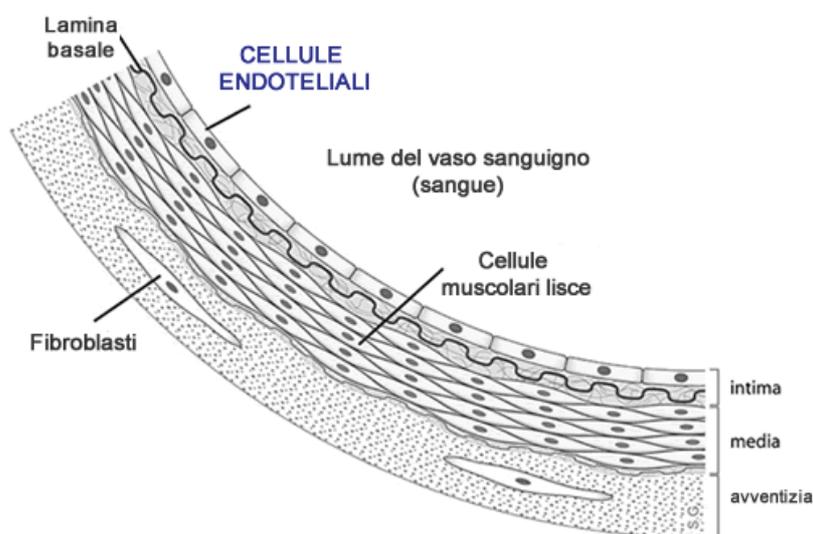


Figura 10. Parete vasale.

L'endotelio è un vasto organo autocrino, paracrino ed endocrino che regola molti processi fisiologici quali: il tono dei muscoli lisci della parete vasale, i processi trombotici, la risposta infiammatoria e immunitaria, l'omeostasi, la produzione di radicali liberi e la permeabilità vasale (Cooke JP, 2000; Schiffrin EL, 2001).

Con funzione endoteliale s'intende la capacità del vaso di rispondere a stimoli fisici e chimici al fine di autoregolare il tono e il flusso sanguigno.

Una parte di queste attività è regolata da sostanze vasoattive fra cui l'ossido nitrico (NO). L'NO, oltre alla sua proprietà vasodilatatrice, è un potente antiaggregante piastrinico, un inibitore della proliferazione e migrazione delle cellule muscolari lisce, dell'adesione dei monociti, dell'espressione di molecole di adesione e della sintesi di endotelina; tutti questi meccanismi sono coinvolti nella patogenesi della placca aterosclerotica e nei processi trombotici (Vallance P, 1989; Luscher TF, 1990).

La ridotta biodisponibilità dell'NO è una condizione patologica che viene definita "disfunzione endoteliale" e può essere causata sia da una ridotta produzione dell'NO sia da una sua degradazione da parte delle specie reattive dell'ossigeno. Questo processo è ritenuto il precursore dell'aterosclerosi (Celermajer DS, 1992; Schächinger V, 2000) e di

eventi CV (Pepine CJ, 1998) per i quali è considerato un fattore indipendente di rischio in assenza di cardiopatia pregressa (Schächinger V, 2000). La disfunzione endoteliale è associata a molti fattori di rischio CV (es. dislipidemia, fumo di sigaretta, diabete mellito, ipertensione, inattività fisica) (Pepine CJ, 1998; Moyna NM, 2004), a un incremento dei marker dell'infiammazione sistemica (es. proteina C reattiva) e dei radicali.

È importante sottolineare che la disfunzione endoteliale a livello dell'arteria brachiale correla con quella a livello coronarico (Playford DA, 1998; Takase B, 1998), Figura 11.

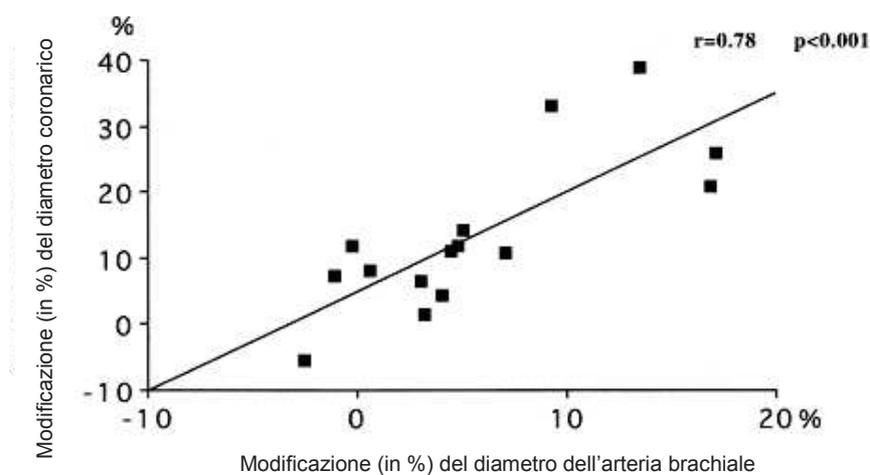


Figura 11. Correlazione fra la funzione endoteliale a livello coronarico e a livello dell'arteria brachiale. (Modificata da Takase B, 1998)

Un altro fenomeno fisiologico inequivocabilmente legato a questa disfunzione è l'invecchiamento; diversi studi hanno dimostrato un fisiologico declino della funzione endoteliale, anche in soggetti sani (DeDSouza CA, 2000) senza differenza fra i sessi.

Un endotelio disfunzionante non solo perde la capacità di proteggere il vaso, ma diventa esso stesso induttore dei processi aterosclerotici e trombogenici. Inoltre l'alterazione della vasomotilità endotelio-dipendente può contribuire alla genesi degli eventi cardiovascolari riducendo la stabilità della placca e favorendo il vasospasmo.

È importante sottolineare che la disfunzione endoteliale è comunque un processo reversibile; infatti la modificazione dei fattori di rischio cardiovascolare e uno stile di vita attivo (Whyte JJ, 2010) possono migliorare questo parametro.

2.1 Lo studio della funzione endoteliale

La misurazione dei mediatori endoteliali è molto difficile in vivo, in quanto la brevissima emivita dell'NO non consente il suo dosaggio nei liquidi biologici.

Attualmente le tecniche migliori per valutare la funzione endoteliale sono gli studi di reattività vascolare (Celermajjer DS, 1992). La funzione endoteliale può essere misurata sia a livello centrale (coronarico) che periferico. A livello periferico la valutazione della capacità di vasodilatazione endotelio-dipendente può essere testata attraverso la somministrazione di sostanze agoniste quali l'acetilcolina oppure inducendo un aumento del flusso sanguigno dopo un periodo transitorio di ischemia (*flow mediated dilation, FMD*) (Vogel RA, 2001).

2.1.1 Dilatazione flusso mediata a livello di un'arteria (FMD)

Nel 1992 è stata sviluppata una tecnica non invasiva, standardizzata (Corretti MC, 1995), che utilizza lo studio ecografico dell'arteria brachiale (Corretti MC, 2002; Faulx MD, 2003; Thijssen DH, 2011) e che permette di valutare la funzione vasomotoria, in particolare la dilatazione flusso-mediata (Corretti MC, 1995; Soresen KE, 1995; Joannides R, 1995; Mannion TC, 1998; Vogel RA, 2000;). I dettagli tecnici sono riportati nella sezione metodi.

L'entità della vasodilatazione è una misura della funzione endoteliale: tanto maggiore è la risposta allo stimolo, tanto migliore è la sua funzionalità.

Questa tecnica consiste nella valutazione della dilatazione di un vaso arterioso (tipicamente dell'arteria brachiale o radiale) che consegue a un incremento di velocità del flusso (e di conseguenza dello *shear stress*) all'interno del vaso stesso.

Se si valuta la funzione endoteliale mediante la dilatazione flusso mediata dell'arteria brachiale, in pratica, si posiziona in prossimità del gomito un manicotto che viene insufflato a una pressione di 200 mmHg (o 50 mmHg al di sopra della pressione sistolica); questa pressione viene poi mantenuta costante per 5 min. Dopo aver desufflato il manicotto, si ha un aumento del flusso sanguigno con conseguente aumento dello *shear stress* e dilatazione del vaso posto a monte del manicotto.

Lo *shear stress* determina un'attivazione delle cellule endoteliali. Dopo alcuni millisecondi si aprono i canali del K^+ e la conseguente iperpolarizzazione cellulare comporta un aumento della concentrazione del Ca^{2+} intracellulare e l'attivazione immediata di eNOS (nitrossidosintetasi), un enzima che permette la conversione dell'L-argininina in NO. Successivamente l'NO si diffonde nelle tonaca media; viene così attivata la guanilato-

cicli che, convertendo il GTP in GMP, permette il rilascio delle cellule muscolari lisce con conseguente vasodilatazione. In questo processo entrano in gioco anche le Prostaglandine (PG) e il EDHF (Fattore Iperpolarizzante di Derivazione Endoteliale), entrambi con funzione vasodilatatrice; Figura 12.

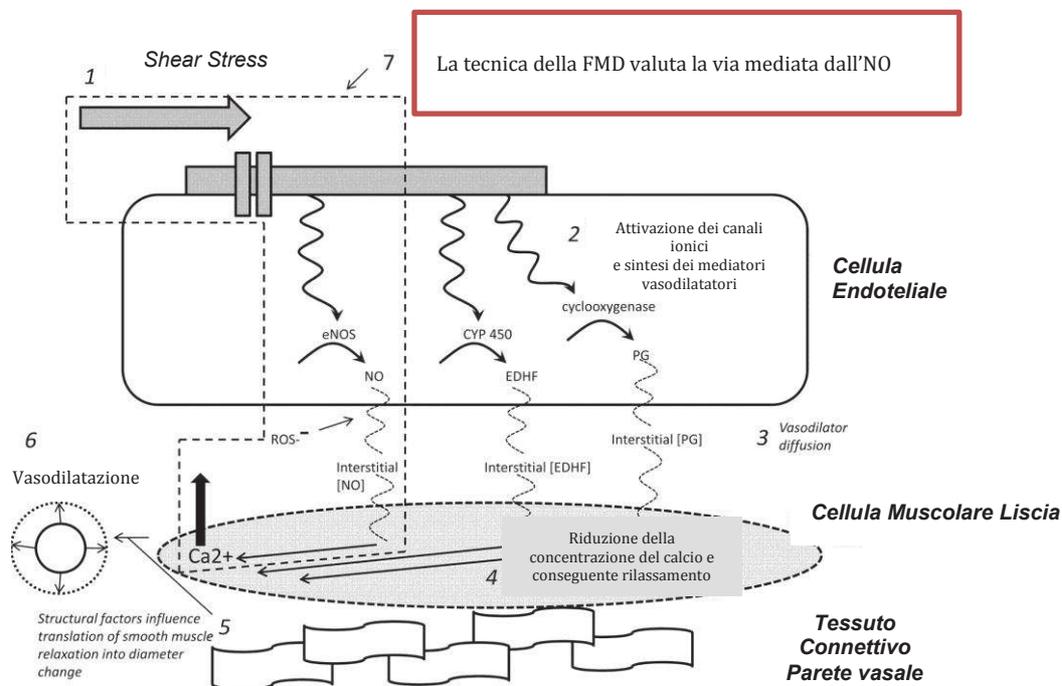


Figura 12. Rappresentazione schematica delle fasi caratterizzanti la *flow-mediated dilation* (FMD) post ischemia transitoria.

(Modificata da Thijssen DHJ, 2011)

Riassumendo, a un aumento di flusso sanguigno segue il rilascio, da parte dell'endotelio, di sostanze vasodilatatrici che determinano un rilassamento della muscolatura liscia parietale e quindi un incremento del diametro dell'arteria. La FMD non è altro che una valutazione quantitativa, espressa come incremento percentuale, di questo processo. Questa tecnica consente di valutare in maniera indiretta la capacità dell'endotelio di rilasciare mediatori quali NO, PG e EDHF quando opportunamente stimolato.

Uno studio del 2012 (Onkelinx S, 2012) ha dimostrato un'accettabile affidabilità di questo metodo nei pazienti cardiopatici sia mediante la valutazione della variabilità fra le diverse misurazioni eseguite nello stesso giorno (< del 10%) che fra misurazioni eseguite in giorni diversi (11%). Il gruppo di Rodriguez-Minguez (Rodriguez-Minguez P, 2015) in un lavoro del 2015, invece ha valutato la riproducibilità delle misurazioni eseguite nello stesso giorno e in quelle effettuate in giorni diversi nei pazienti BPCO (deviazione standard relativa del 31% e del 38% rispettivamente, valore accettabile di riferimento <35%) (Harris

RA, 2010 e Corretti MC, 2002). Per rafforzare i dati ottenuti, ma soprattutto per confermare la riproducibilità anche delle misurazioni fra giorni diversi, hanno inoltre valutato il coefficiente di correlazione intraclassa (ICC 0.762, $p < 0.01$) ed eseguito il test di Bland-Altman ottenendo in entrambi i casi risultati significativi riaffermando così la riproducibilità dei dati ottenuti.

In un recente *position paper* della Società Europea di Cardiologia (Vlachopoulos C, 2015) è ribadito il principale limite di questa metodica cioè la ridotta riproducibilità delle misurazioni: i fattori ambientali (es. la temperatura della stanza), fisiologici (es. l'assunzione di caffeina) e metodologici (es. la posizione del manicotto, la durata dell'ischemia o la qualità dell'immagine) possono infatti interferire con il risultato aumentandone così la variabilità. Per poter ridurre questa variabilità sono necessari alcuni accorgimenti fondamentali: il metodo dev'essere correttamente standardizzato, il test dev'essere eseguito da un operatore esperto e ci dev'essere una lettura automatica del dato ottenuto. Invece a vantaggio di questa tecnica gli autori sottolineano che, nonostante il suo livello di evidenza/raccomandazione sia ancora basso (III/B; Greenland P, 2010), può comunque essere utilizzata in ambito di ricerca. Infatti, il suo punto forza è che è in grado di valutare i cambiamenti a breve termine di diversi tipi di intervento (compreso l'esercizio fisico).

2.2 Attività fisica e funzione endoteliale

Diverse sono le strategie attuate, farmacologiche e non, per migliorare la disfunzione endoteliale. Un efficace approccio terapeutico non farmacologico sia per prevenire il normale declino fisiologico della FMD (Rinder MR, 2000) che per migliorare la FMD in soggetti affetti da patologie croniche (Moyna NM, 2004) è il mantenimento di uno stile di vita attivo e quindi lo svolgimento di attività fisica regolare. Infatti, l'incremento della pressione arteriolare in risposta all'esercizio, induce uno *shear stress* sulla parete vasale con conseguente vasodilatazione. Studi su modello animale hanno dimostrato che lo stimolo continuo prodotto dall'esercizio fisico induce sia una risposta adattativa sull'endotelio stesso (e quindi una maggior produzione di eNOS) (DeSouza CA, 2000) sia una regolazione dell'espressione di geni che mediano i processi aterosclerotici (Whyte JJ, 2010). A tal proposito è interessante sottolineare che DeSouza et al (DeSouza CA, 2000) hanno dimostrato che soggetti sani sedentari diventati attivi hanno una minor declino fisiologico della funzione endoteliale rispetto ai soggetti rimasti sedentari.

Se l'attività fisica ha un effetto positivo sui soggetti sani (DeSouza CA, 2000), è altrettanto noto che c'è una correlazione fra attività fisica svolta e funzione endoteliale in soggetti affetti da patologie croniche. È importante sottolineare che un programma di riallenamento all'esercizio migliora questo parametro soprattutto nei soggetti con un livello di performance minore (Lavrencic A, 2000; DeSouza CA, 2000; Desch S, 2010; Okada S, 2010; Seligman BG, 2011; Luk TH, 2012; Moholdt T, 2012).

2.3 Funzione endoteliale e BPCO

Una recente meta-analisi (Ambrosino P, 2017) ha evidenziato che la BPCO è associata alla disfunzione endoteliale. In particolare, il grado di disfunzione endoteliale è correlato al livello di ostruzione bronchiale: minore è il livello del VEMS in % e minore è la FMD. Questa associazione è indipendente dalla storia di fumo e dai tradizionali fattori di rischio CV. Si può quindi ipotizzare che entrino in gioco altri meccanismi, come per esempio la presenza d'inflammatione cronica. I dati ottenuti da Ambrosino (Ambrosino P, 2017) mostrano che la precoce insorgenza di eventi aterosclerotici è una delle caratteristiche legate alla presenza della broncopneumopatia stessa.

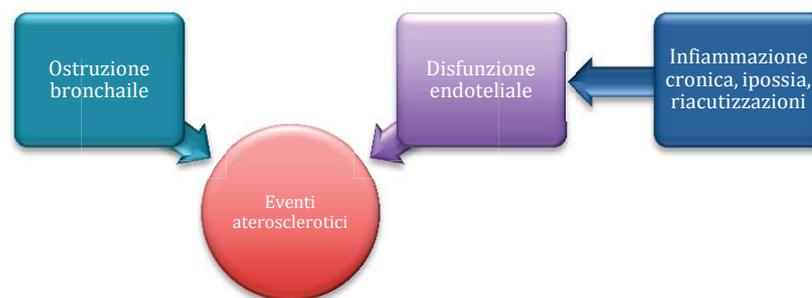


Figura 13. Relazione fra insorgenza di eventi aterosclerotici e BPCO.

Il grado di ostruzione e la disfunzione endoteliale sono fattori di rischio indipendenti.

(Modificata da Chandra D, 2016)

Anche Clarenbach et al (Clarenbach CF, 2013) hanno dimostrato che il grado di severità dell'ostruzione e il livello di attività fisica sono positivamente associati con la disfunzione endoteliale. In particolare, in una sotto-analisi hanno dimostrato che nei soggetti BPCO poco attivi il grado di ostruzione (VEMS %) riveste un ruolo importante sulla FMD.

In altri studi dove la funzione endoteliale è stata indagata mediante la FMD è stato dimostrato che una ridotta FMD correla con: il grado di enfisema (Barr RG, 2007), le riacutizzazioni di malattia (Ozben B, 2010) e i marker infiammatori in particolare la PCR (Eickhoff P, 2008). Inoltre Eickhoff e Minet (Eickhoff P, 2008; Minet C, 2012) hanno dimostrato che la distanza percorsa al test del cammino dei 6 minuti (6MWT) è il miglior predittore (indipendente) della disfunzione endoteliale.

A differenza di quanto ci si aspetterebbe, recentemente è stato pubblicato un lavoro (l'unico prospettico presente in letteratura) che non riporta modificazioni significative della FMD (valutata a livello dell'arteria brachiale e con tecnica standardizzata; Thijssen, 2011) dopo un programma di allenamento di 8 settimane in pazienti BPCO (Gelinas JCG, 2017). Nonostante l'ormai evidente presenza di comorbidità CV non ci sono invece studi in letteratura che paragonano la funzione endoteliale in diversi gruppi di pazienti (es. BPCO vs CAD o vs BPCO+CAD).

3. PREVENZIONE E TRATTAMENTO

Nella gestione del paziente BPCO, oltre all'indispensabile trattamento farmacologico completo, dovrebbe essere associato un trattamento non farmacologico basato sull'esercizio.

La gestione farmacologica non è trattata in questo elaborato.

3.1 La riabilitazione polmonare

Tra le opzioni terapeutiche non farmacologiche la principale è lo svolgimento di regolare attività fisica; infatti i programmi di riabilitazione polmonare sono stati recentemente inseriti nelle linee guida internazionali con evidenza A (GOLD, Revision 2017). La riabilitazione polmonare (PR) è definita come *“un intervento globale basato su una valutazione approfondita del paziente con prescrizione di terapie su misura, che includono, ma non sono limitate all'esercizio fisico, all'educazione e al cambiamento dello stile di vita. I programmi di PR hanno come scopo sia quello di migliorare la condizione fisica e psicologica dei pazienti con malattie respiratorie croniche sia quello di promuovere l'aderenza a lungo termine dei comportamenti che migliorano lo stato di salute”* (Nici L, 2014).

Questa definizione sottolinea alcuni aspetti fondamentali che caratterizzano l'attività riabilitativa respiratoria, in particolare l'individualizzazione, la multidisciplinarietà del programma terapeutico, il reinserimento del paziente nel suo ambiente e l'aspetto educativo per promuovere la gestione della malattia da parte del paziente e della sua famiglia. Lo scopo della riabilitazione è di riportare i pazienti a uno stile di vita indipendente impedendo un ulteriore deterioramento clinico (Donner CF, 1997).

I programmi riabilitativi hanno come obiettivo (Nici L, 2006):

- Ridurre il declino della funzionalità respiratoria;
- Migliorare la capacità di esercizio;
- Ridurre la dispnea;
- Migliorare la qualità di vita;
- Ridurre l'ansia e la depressione;
- Migliorare la sopravvivenza;
- Migliorare il recupero dopo ricovero per una riacutizzazione.

L'aderenza a lungo termine a un programma e la corretta intensità di esercizio sono fattori cruciali per assicurare il mantenimento dei benefici. Non esiste tuttavia, un programma di riabilitazione "universale" adatto a tutti i soggetti. La chiave del successo dei PR è infatti l'individualizzazione del programma stesso. Data la complessa natura della BPCO, delle sue manifestazioni multisistemiche e delle sue frequenti comorbidità pertanto, è importante l'adozione di modelli di cura integrati per ottimizzare la gestione di questi pazienti (Trooster T, 2005).

Secondo recenti linee guida (Spruit MA, 2013), le diverse componenti dei programmi di riabilitazione sono: l'ottimizzazione della terapia medica, la cessazione del fumo, l'educazione, il riallenamento all'esercizio fisico, l'allenamento dei muscoli (sia respiratori che degli arti superiori), il supporto psico-sociale e nutrizionale.

3.2 Riallenamento all'esercizio nel contesto dei PR

Il riallenamento all'esercizio fisico rappresenta l'elemento fondamentale di un programma di riabilitazione respiratoria. Le modalità con cui si raccomanda di prescrivere l'esercizio fisico sono diverse e possono cambiare in funzione degli obiettivi individuali e delle singole cause che limitano la capacità di esercizio dei soggetti con BPCO. La Figura 14 (Langer D, 2009) offre una guida pratica per prescrivere e graduare l'esercizio partendo dalle cause che ne limitano la capacità.

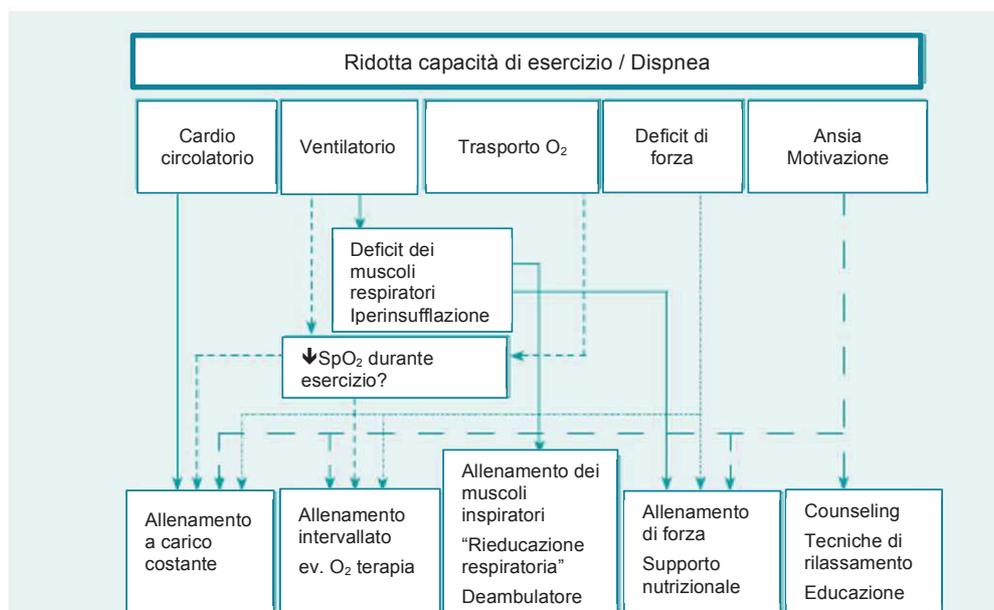


Figura 14. Linee guida per i programmi di riallenamento nei soggetti BPCO.

(Modificata da Langer D, 2009)

4. STUDI ESEGUITI

Come già riportato, nel corso del triennio del dottorato di ricerca, ho seguito due diversi protocolli.

Obiettivo 1. Valutare e confrontare la FMD in quattro gruppi di soggetti: controlli sani, BPCO, cardiopatici, BPCO con cardiopatia e analizzare il peso delle comorbidità e del livello di attività fisica sulla funzione endoteliale.

L'ipotesi formulata è che i pazienti BPCO hanno una FMD ridotta rispetto ai controlli sani, ma migliore rispetto pazienti con cardiopatia ischemica.

(Studio 140794 approvato dal Comitato Etico della provincia di Ferrara il 13/11/2014)

Obiettivo 2. Valutare l'effetto di un programma di riallenamento all'esercizio della durata di 8 settimane sulla funzione endoteliale nei pazienti BPCO.

L'ipotesi formulata è che un programma di esercizio basato sul cammino migliora la funzione endoteliale nei pazienti BPCO.

(Emendamento sostanziale relativo allo studio 140794 approvato dal Comitato Etico della provincia di Ferrara il 21/01/2016)

Nota: Per poter imparare la tecnica della *flow mediated dilation* nel 2014 ho frequentato per 3 mesi il "Research group for Cardiovascular and Respiratory Rehabilitation" (supervisore Prof. Vanhees) dell'Università KU Leuven, Belgio. Ho avuto questa opportunità grazie a una ERS Short-Term Research Fellowship. In quei mesi ho svolto più di 100 misurazioni, sempre supervisionata da personale esperto, diventando così indipendente nell'esecuzione di tale tecnica come raccomandato dalle linee guida (Corretti MC, 2002).

4.1 Studio 1: “La disfunzione endoteliale nei pazienti BPCO, può essere un link fisiopatologico fra la BPCO e alcune comorbilità”.

4.1.1 Soggetti

Hanno partecipato allo studio 106 soggetti maschi con età compresa tra i 60 e gli 80 anni. Sono stati inclusi nel programma soggetti sani cioè non affetti da patologie cardiovascolari, polmonari e dismetaboliche; pazienti con pregresso evento cardiovascolare acuto (CAD); pazienti con BPCO e pazienti con BPCO+CAD. Tutte le patologie dovevano essere in fase di stabilità.

Per i pazienti BPCO con stabilità clinica s'intende l'assenza di riacutizzazioni, cioè di un peggioramento acuto dei sintomi con conseguente modificazione della terapia nelle 4 settimane precedenti la valutazione (GOLD, revision 2017). Prima dell'ammissione al programma i pazienti BPCO sono stati sottoposti a una valutazione funzionale e clinica c/o l'Ambulatorio e il Laboratorio di Diagnostica Funzionale Respiratoria (U.O. di Pneumologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara) per verificare la stabilità della patologia. Durante la visita di arruolamento, è stata comunque eseguita un'accurata anamnesi per riconfermare tale stabilità. Prima dell'ammissione al programma i pazienti CAD sono stati sottoposti a una valutazione clinica c/o Centro Studi Biomedici Applicati allo Sport (Dipartimento di Sanità Pubblica, AUSL Ferrara) per verificare la stabilità della patologia. La stabilità clinica è stata definita come la contemporanea presenza di: prova da sforzo massimale negativa per ridotta riserva coronarica e aritmie ipercinetiche maggiori, frazione di eiezione >40% e la non necessità di modificare la terapia nei 3 mesi precedenti la valutazione (criteri stabiliti dal Servizio Sanitario Emilia Romagna nel Contributo 78 del 2014).

Criteri d'inclusione: I soggetti sani sono stati reclutati attraverso gli organizzatori del gruppo di cammino “Cammina con noi” di Ferrara. I pazienti BPCO stabili sono stati reclutati dall'Ambulatorio e dal Laboratorio di Diagnostica Funzionale Respiratoria e Valutazione dell'Esercizio Fisico (c/o U.O. di Pneumologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara). I pazienti cardiopatici stabili sono stati reclutati dal Programma di attività motoria per soggetti con cardiopatia pregressa (c/o Centro Studi Biomedici Applicati allo Sport, Dipartimento di Sanità Pubblica, AUSL Ferrara). I pazienti con BPCO e CAD da entrambi i Servizi.

Criteri d'esclusione: Sono stati esclusi dallo studio i pazienti BPCO, CAD e BPCO+CAD instabili clinicamente.

Nella Tabella 3 sono illustrate le caratteristiche dei soggetti analizzati.

| | Media ± SD |
|---|---------------------------|
| Età (anni) | 69±5 |
| BMI (kg/m ²) | 27.2±4.7 |
| Charlson Index | 4±1 |
| Pressione arteriosa sistolica (mmHg) | 130±13 |
| Pressione arteriosa diastolica (mmHg) | 76±7 |
| Esami ematochimici | |
| Colesterolo totale (mg/dL) | 189±44 |
| HDL (mg/dL) | 52±15 |
| Attività Fisica | |
| METs medi /giorno | 1.3±0.2 |
| Numero passi/giorno | 7434±3592 |
| Fattori di rischio cardiovascolare | N° soggetti (%Tot) |
| Fumatori attivi | 15 (14%) |
| Ex fumatori | 73 (69%) |
| Ipertensione | 76 (72%) |
| Familiarità | 24 (23%) |
| Diabete | 12 (11%) |
| Dislipidemia | 56 (53%) |
| Obesità | 25 (24%) |
| Terapia | |
| ACE inibitori | 61 (58%) |
| Cardioaspirina | 50 (47%) |
| Calcio Antagonisti | 22 (21%) |
| β bloccante | 35 (33%) |
| Statine | 51 (48%) |
| Ipoglicemizzanti | 8 (7%) |
| LABA/ICS | 21 (20%) |
| Anticolinergico | 28 (26%) |

Tabella 3. Caratteristiche antropometriche e cliniche della popolazione esaminata (106 soggetti).

I dati sono rappresentati come media ± deviazione standard oppure come numero di soggetti e percentuale rispetto al totale. **Abbreviazioni:** BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; MET, equivalente metabolico; ACE inibitore, inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina; LABA/ICS, β2 agonista a lunga durata/cortisonico inalatorio.

4.1.2 Disegno dello studio

Tutti i soggetti sono stati sottoposti a:

1. Anamnesi con particolare attenzione alla presenza di comorbilità presenti (Charlson Index)
2. Caratteristiche antropometriche: peso, altezza
3. Presa visione degli esami ematochimici recenti (in particolare il profilo lipidico)
4. Prove di funzionalità respiratoria (spirometria semplice)
5. Misurazione della pressione arteriosa
6. Test per la valutazione della funzione endoteliale (FMD)
7. Monitoraggio del livello di attività fisica: al termine della visita è stato applicato il sistema Armband[®] per un monitoraggio di 7 giorni.

4.1.3 Metodi e Strumenti

1. Charlson Comorbidity Index (Charlson ME, 1987)

La presenza di patologie croniche è stata verificata attraverso l'anamnesi e l'acquisizione dalla terapia assunta del paziente.

Il Charlson Comorbidity Index è un indice che assegna un peso alle diverse comorbilità presenti sulla base del rischio relativo di morte delle specifiche patologie. Questo indice considera 19 diverse patologie; Tabella 4. A ogni patologia viene attribuito un punteggio compreso tra 0 e 6; il punteggio totale esprime l'indice di severità delle comorbilità presenti.

| Comorbidità | Punti |
|---|-------|
| Infarto miocardio | 1 |
| Cardiopatìa | 1 |
| Malattie vascolari | 1 |
| Malattie cerebrovascolari | 1 |
| Demenza | 1 |
| Malattie polmonari croniche | 1 |
| Malattie del tessuto connettivo | 1 |
| Ulcera | 1 |
| Lievi malattie del fegato | 1 |
| Diabete (senza complicazioni) | 1 |
| Diabete con danneggiamento degli organi | 2 |
| Ictus | 2 |
| Moderate o gravi malattie renali | 2 |
| tumore non metastatico | 2 |
| Leucemia | 2 |
| Linfoma, MM | 2 |
| Moderate o gravi malattie del fegato | 3 |
| tumore metastatico | 6 |
| AIDS | 6 |
| Punteggio totale | |

Tabella 4. Charlson Comorbidity Index.

Nota: al di sopra dei 40 anni per ogni decade di età va sommato un altro punto al punteggio totale.

2. Prove di funzionalità respiratoria

La spirometria semplice è stata eseguita secondo le linee guida di riferimento (Miller MR, 2005), utilizzando lo spirometro portatile MicroQuark (Cosmed, Roma, Italia). Lo strumento è stato calibrato prima di ogni visita.

La spirometria è un esame di semplice esecuzione, ma richiede collaborazione da parte del paziente e competenze specifiche dell'operatore. Infatti, la non corretta esecuzione può portare a errori diagnostici.

In particolare:

- la spirometria è stata eseguita con il paziente in posizione seduta, con busto eretto e gambe non accavallate;
- il test è ritenuto valido se, dopo aver eseguito tre manovre, le prove differiscono al massimo di 150 mL.

3. Monitoraggio del livello di attività fisica con Armband®

Per questo progetto di ricerca è stato utilizzato il multi-sensore Armband® (Figura 15), strumento validato nel monitoraggio dell'attività fisica (Remoortel HV, 2012). Si tratta di

un monitor multi-sensore, indossabile a “fascia” sul tricipite. Permette un monitoraggio continuo di variabili fisiologiche e di dati inerenti all’attività fisica.



Figura 15. Senseweare Armband®.

Consente un calcolo indiretto del dispendio energetico reale, del livello di attività motoria, rileva gli stati di sonno e veglia e altri numerosi parametri tra i quali il numero di passi, la temperatura cutanea e la conducibilità elettrica. Tutti questi dati sono utili per la definizione dei livelli di attività fisica e della qualità della vita.

La registrazione dei dati avviene in condizioni fisiologiche durante le normali attività della vita quotidiana e in qualsiasi ambiente. Per queste ragioni, l’Armband® è stato definito “Holter metabolico”. Il monitoraggio può essere effettuato in maniera continuativa, fino a un massimo di 14 giorni. L’Armband® può acquisire dati per un periodo minimo di 10 minuti fino a un massimo di 2 settimane e archivarli in una memoria per il successivo trasferimento sul PC. Per l’analisi dei dati abbiamo utilizzato il software di base “Innerview Wearer Software”, tale software richiede l’inserimento di alcuni dati quali l’altezza, il peso, l’età e il sesso del soggetto al fine di calcolarne la spesa energetica. Per l’accensione è sufficiente indossare la fascia mentre per lo spegnimento è sufficiente toglierla. Quando la fascia viene tolta per attività quali ad esempio la doccia, la registrazione viene interrotta fino a quando non viene reindossato; l’orologio interno tiene conto del periodo in cui la fascia viene tolta e nel referto finale questo periodo viene chiaramente mostrato sul grafico e i calcoli vengono corretti di conseguenza.

Attraverso quattro sensori posti nella parte inferiore della piastra, l’Armband® misura direttamente quattro parametri fisiologici dai quali si ricavano misure derivate come ad esempio i METs, il numero di passi e il dispendio energetico (Tabella 5).

Tutti i soggetti valutati hanno indossato per una settimana il sistema Armband® per monitorarne il livello di attività fisica.

| | |
|------------------------|---|
| Misure dirette | Temperatura cutanea |
| | Dissipazione termica del corpo (T° cutanea – T° esterna) |
| | Risposta galvanica della pelle (GSR) o conduttività elettrica tra due punti della pelle |
| | Accelerazione (movimento) |
| Misure derivate | METs medi giornalieri |
| | Durata dell'attività fisica (METs >3) |

Tabella 5: Misure dirette e derivate dell'Armband®.

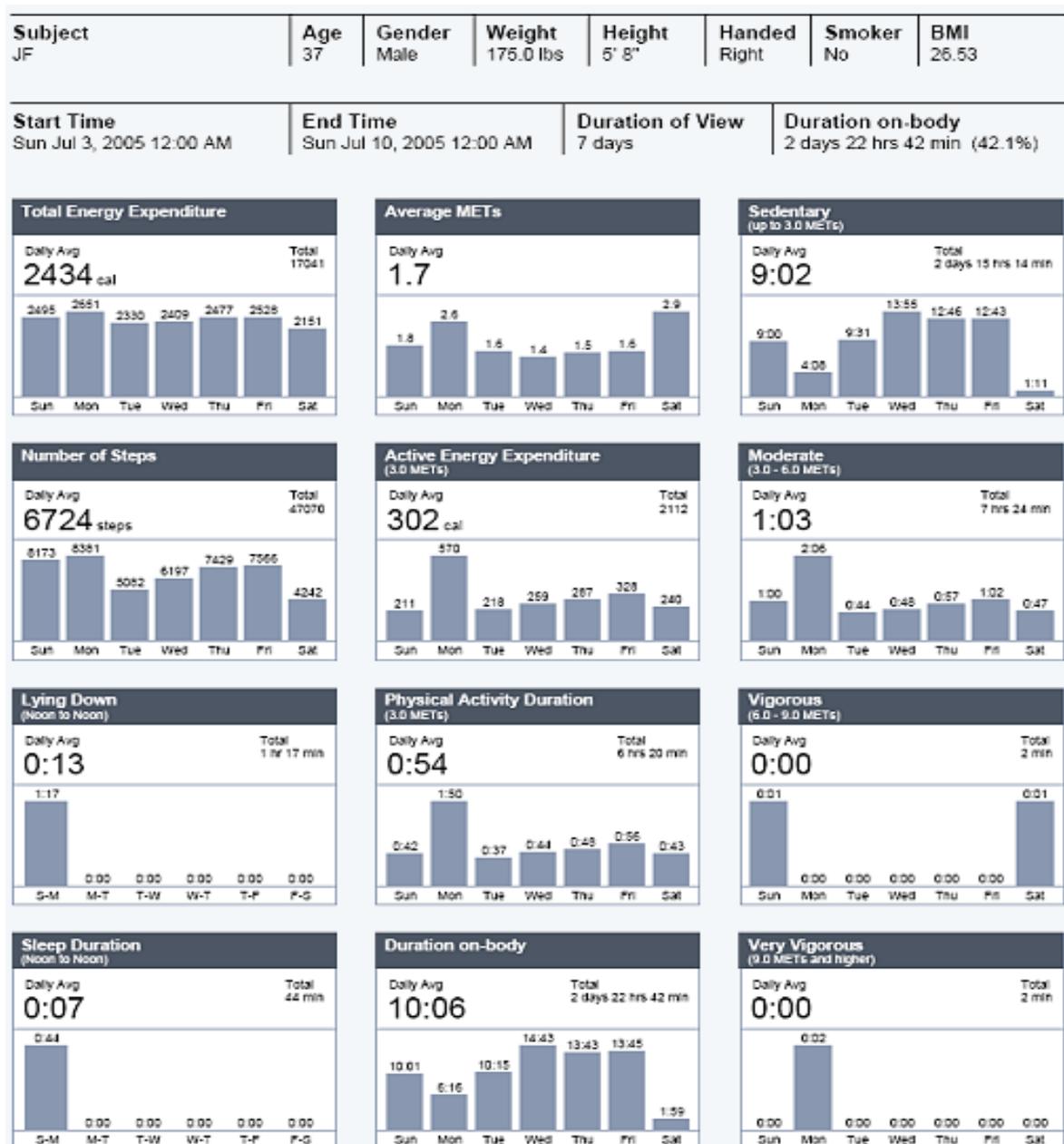


Figura 16. Esempio di report dell'Armband®.

4. Test per la valutazione della funzione endoteliale, FMD

In questo studio è stato utilizzato l'ecografo MyLab70 Xvision (Esaote, Genova, Italy) con sonda lineare da 12 MHz.

Prima di eseguire il test, i soggetti sono rimasti per 20 minuti a riposo in una stanza climatizzata (22-24°C), buia, distesi su di un lettino. La pressione arteriosa è stata rilevata tre volte a distanza di 5 minuti tra ogni rilevazione. Il braccio del soggetto era disteso su di un supporto in modo da essere posto sullo stesso piano del tronco ed esteso a 90° rispetto a esso. A livello dell'avambraccio, in prossimità della fossa ante-cubitale, è stato posizionato il manicotto dello sfigmomanometro (Betik AC, 2004). L'arteria brachiale destra è stata visualizzata in scansione longitudinale approssimativamente a 5-10 cm sopra la fossa ante-cubitale. L'immagine basale è stata ottenuta mediante una registrazione con modalità *B-Mode* della durata di un minuto e il diametro dell'arteria è stato calcolato come distanza tra il margine superiore e quello inferiore del vaso. In particolare, il valore basale è stato calcolato come valore medio fra il valore massimo rilevato e quello minimo.

Successivamente si è proceduto con l'ischemia transitoria: il manicotto è stato gonfiato a una pressione di 200 mmHg (o 50 mmHg al di sopra della pressione sistolica), la pressione è stata mantenuta per 5 minuti. Di questa fase sono stati registrati gli ultimi 10 secondi. Il manicotto è stato poi desufflato. Come prima descritto nel momento in cui il manicotto viene desufflato si crea un'iperemia reattiva che causa un aumento dello stress di parete e quindi una dilatazione dell'arteria brachiale. Le immagini sono state registrate in continuo durante l'esame.

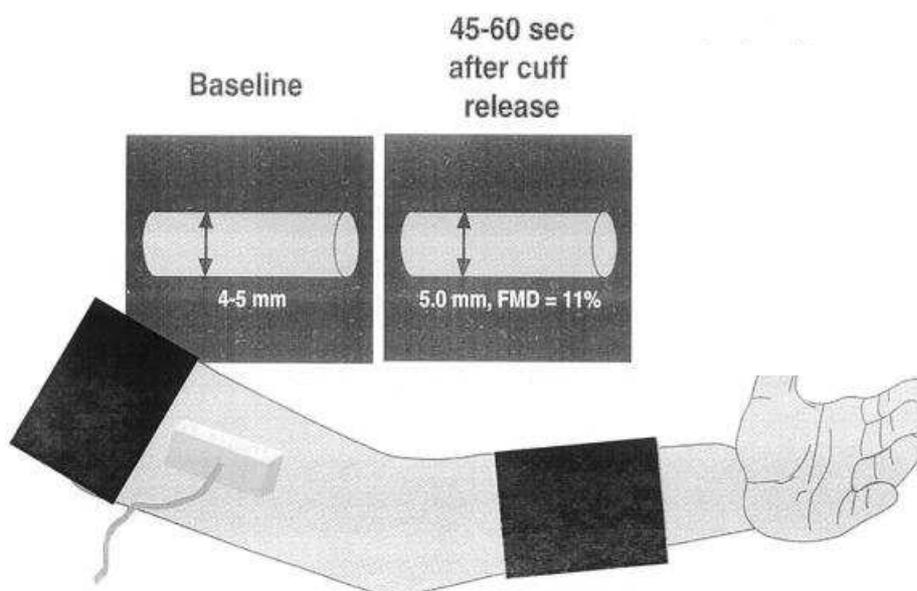


Figura 17. Rappresentazione schematica dell'esame.

La FMD è calcolata come differenza percentuale tra il massimo diametro post-ischemico e quello basale: $[(\text{diametro post-iperemia} - \text{diametro basale})/\text{diametro basale}] * 100$.

Questa metodica, che ha il vantaggio di essere non invasiva rispetto alla valutazione della funzione endoteliale nel circolo coronarico, mostra una certa variabilità intra- e interoperatore (Gonzales AS, 2006). Per ovviare a tale inconvenienza è necessaria un'accuratezza metodologica elevata (Tabella 6) e per tale motivo sono stati adottati accorgimenti particolari quali: tutte le misurazioni sono state eseguite dallo stesso operatore e alla stessa ora del giorno, è stato utilizzato un braccio meccanico per evitare spostamenti della sonda ed è stato usato un sistema computerizzato di acquisizione e di analisi delle immagini dell'arteria (Flomedi, Brussel, Belgio). Infine i risultati sono stati analizzati da un operatore che non aveva conoscenza dei dati dei pazienti.

Esistono diversi fattori che possono influenzare la funzione endoteliale: l'assunzione di caffeina o teina, la temperatura dell'ambiente, il fumo di sigaretta, l'alcool, un esercizio fisico intenso e le terapie in atto. Per questi motivi i pazienti sono stati avvisati di astenersi dal fumo per almeno 12 ore, 8 ore dalla caffeina e da attività fisica intensa ed è stata mantenuta la stessa temperatura nella stanza dove è stato eseguito lo studio della FMD.

Subject Preparation

- Rest in a quiet, preferably darkened room for a period of ≥ 20 min before assessment.
- Supine posture (i.e., the imaged artery should not be substantially above or below heart level).
- Tests should be standardized and, for multiple tests, conducted at a similar time of day.
- Cuff must be placed distal to the imaged artery and inflated for 5 min.
- Subjects must be fasted for ≥ 6 h.
- Subjects must avoid exercise or food/drinks that contain caffeine or alcohol for ≥ 8 h.
- Careful history should be taken regarding the use/timing of drugs because some drugs have an effect.
- Premenopausal women should be assessed on *days 1-7* of the menstrual cycle.

Protocol

- Baseline diameter must be examined before cuff inflation for a period of at least 1 min.
- Present absolute baseline diameter should be in results section.
- Measurement of postdeflation diameter should start before cuff release.
- Measurements should be performed for ≥ 3 min in upper limb arteries and ≥ 5 min in lower limb arteries.

Technique

- Continuous measurement of velocity and diameter using duplex ultrasound should be performed.
- Blood velocity should be assessed using an insonation $\leq 60^\circ$.
- Use the same angle within a study and study group (and report angle).
- B-mode images with a probe of ≥ 7.5 MHz should be used (and report probe details).

Analysis

- Continuous edge detection and wall tracking should be used to capture true peak diameter and for calculation of shear rate.
 - Peak velocity outer envelope assessment is recommended for analysis of the Doppler signal.
 - Automated mathematical algorithms should be used to calculate the peak diameter.
 - Present the FMD response in absolute (in mm) and relative (in %) change.
 - The relevant shear-rate stimulus (area-under-the-curve until peak diameter) must be presented.
 - The use of ratio normalization (e.g., FMD/shear) is currently unresolved, and at this time no recommendation to use such normalization can be provided.
-

Tabella 6. Linee guida per l'esecuzione del test per la valutazione della funzione endoteliale con il metodo della *flow mediated dilation (FMD)*.

4.1.4 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita con il programma STATA v.13 (Stata Corp, Collage Station, Texas, USA) e con MedCalc v15.6.1 (Ostend, Belgio).

I dati clinici e di funzionalità vascolare, variabili continue, sono stati espressi come media (\pm deviazione standard, DS); le variabili categoriche invece come numero e percentuale rispetto all'intera popolazione studiata.

L'ANOVA è stato utilizzato per verificare le differenze fra i diversi gruppi considerati. Il modello di regressione lineare semplice è stato utilizzato per verificare quali variabili influiscono significativamente sulla ridotta funzione endoteliale. L'analisi è stata poi corretta anche per il fattore "gruppo" (cioè per le diverse patologie considerate) andando quindi a stimare le regressioni lineari corrette: regressione multipla.

Il livello di significatività accettato è stato $p \leq 0.05$.

L'analisi statistica è stata eseguita in collaborazione con il *Service di Ricerca* (supporto per l'analisi statistica) dell'Università di Ferrara.

4.1.5 Risultati

Sono stati reclutati 106 soggetti maschi così suddivisi: 30 soggetti appartenenti al gruppo di controllo (sani), 30 pazienti BPCO, 30 pazienti con cardiopatia pregressa (CAD) e 16 pazienti con entrambe le patologie BPCO+CAD.

Non ci sono differenze significative per età e BMI ($p > 0.05$).

In Tabella 7 vengono riportate le caratteristiche antropometriche e cliniche divise per i 4 gruppi considerati.

| | Sani (N° 30) | BPCO (N° 30) | CAD (N° 30) | BPCO+CAD (N°16) |
|---|-------------------------|-------------------------|------------------------|----------------------------|
| Età (anni) | 69±5 | 70±6 | 69±6 | 69±4 |
| BMI (kg/m ²) | 26.3±3.9 | 26.9±6.4 | 27.1±2.7 | 29.5±4.7 |
| Charlson Index | 3±1 | 4±1 | 4±2 | 5±1 |
| Pressione sistolica (mmHg) | 129±13 | 133±14 | 126±13 | 131±13 |
| Pressione diastolica (mmHg) | 77±6 | 78±6 | 74±8 | 73±9 |
| Esami ematochimici | | | | |
| Colesterolo totale (mg/dL) | 214±43 | 213±36 | 163±35 | 175±28 |
| HDL (mg/dL) | 56±18 | 60±17 | 46±9 | 46±14 |
| Attività fisica | | | | |
| METs medi/giorno | 1.43±0.28 | 1.29±0.21 | 1.32±0.22 | 1.25±0.21 |
| Numero passi/giorno | 9503±3576 | 5643±2824 | 7314±3404 | 6250±3415 |
| Fattori di rischio cardiovascolare | | | | |
| Fumatori attivi | 3 (10%) | 5 (17%) | 4 (13%) | 3 (19%) |
| Ex fumatori | 16 (53) | 24 (80%) | 21 (70%) | 12 (75%) |
| Ipertensione | 12 (40%) | 22 (73%) | 28 (93%) | 14 (87%) |
| Familiarità | 5 (17%) | 0 | 15 (50%) | 4 (13%) |
| Diabete | 0 | 2 (6%) | 7 (23%) | 3 (18%) |
| Dislipidemia | 9 (30%) | 8 (27%) | 24 (80%) | 15 (94%) |
| Obesità | 3 (10%) | 10 (33%) | 5 (17%) | 7 (23%) |
| Terapia | | | | |
| ACE inibitori | 10 (33%) | 13 (43%) | 26 (87%) | 12 (75%) |
| Cardioaspirina | 7 (23%) | 7 (23%) | 24 (80%) | 12 (75%) |
| Calcio Antagonisti | 5 (17%) | 4 (13%) | 9 (30%) | 4 (25%) |
| β bloccante | 0 | 5 (17%) | 23 (77%) | 7 (44%) |
| Statine | 8 (27%) | 5 (17%) | 24 (80%) | 14 (87%) |
| Ipoglicemizzanti | 0 | 2 (7%) | 4 (13%) | 2 (12%) |
| LABA/ICS | 0 | 17 (57%) | 0 | 4 (31%) |
| Anticolinergico | 0 | 18 (60%) | 0 | 10 (62%) |
| Prove di funzionalità respiratoria | | | | |
| VEMS (%) | 110±15 | 60±16 | 98±10 | 68±12 |
| VEMS/CVF (%) | 103±8 | 73±15 | 103±6 | 75±11 |

Tabella 7. Caratteristiche antropometriche e cliniche della popolazione esaminata (divisa in gruppi).

I dati sono rappresentati come media ± deviazione standard oppure come numero di soggetti e percentuale rispetto al totale. **Abbreviazioni:** BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; MET, equivalente metabolico; ACE inibitore, inibitore dell'enzima che converte l'angiotensina; LABA/ICS, β₂ agonista a lunga durata/cortisonico inalatorio; VEMS, volume espiratorio massimo nel primo secondo; CVF, capacità vitale forzata.

In particolare, per quanto riguarda il grado di severità della patologia nel gruppo BPCO la popolazione era così distribuita:

| Grado di ostruzione | BPCO (N° 30) | BPCO+CAD (N° 16) |
|----------------------------|---------------------|-------------------------|
| Lieve | 2 (7%) | 3 (19%) |
| Moderato | 21 (70%) | 12 (75%) |
| Grave | 7 (23%) | 1 (6%) |

Tabella 8. Grado di severità dell'ostruzione.

I dati sono rappresentati come numero di soggetti e come percentuale rispetto al totale.

Nel gruppo CAD le patologie presenti erano:

| Patologia | CAD (N° 30) | BPCO+CAD (N° 16) |
|--|--------------------|-------------------------|
| IMA | 6 (20%) | 3 (19%) |
| IMA rivascolarizzato | 11 (37%) | 2 (11%) |
| Rivascolarizzazione senza IMA | 9 (30%) | 8 (50%) |
| Altro (es. cardiopatia ischemica cronica non rivascolarizzabile) | 4 (13%) | 3 (19%) |

Tabella 9. Caratteristiche cliniche dei gruppi di pazienti con cardiopatia pregressa (CAD).

I dati sono rappresentati come numero di soggetti e come percentuale rispetto al totale.

Abbreviazioni: IMA, infarto miocardico acuto.

In Tabella 10 sono riportati i dati sulla funzione endoteliale dei diversi soggetti analizzati suddivisi per gruppo di patologia.

Non ci sono differenze significative in termini di diametro di base e di tempo di picco (massima dilatazione raggiunta al tempo x); ANOVA, $p > 0.05$

Tutti i dati della FMD sono stati corretti per il diametro basale dell'arteria brachiale.

| Gruppo | Diametro base (cm) | FMD (%) | Tempo picco (sec) |
|----------|--------------------|-----------|-------------------|
| Sani | 4.4±0.6 | 7.63±2.2 | 55±7 |
| BPCO | 4.2±0.6 | 5.04±1.63 | 58±7 |
| CAD | 4.5±0.8 | 3.61±1.42 | 54±11 |
| BPCO+CAD | 4.4±0.5 | 3.54±0.74 | 56±6 |

Tabella 10. Funzione endoteliale.

I dati sono rappresentati come media ± deviazione standard.

È stata invece evidenziata una differenza significativa nel parametro FMD fra il gruppo di controllo sani e i tre gruppi di pazienti considerati (BPCO, CAD e BPCO+CAD); ANOVA, $p < 0.001$; Figura 18. Inoltre, la FMD dei soggetti BPCO è maggiore rispetto a quella dei soggetti cardiopatici e dei soggetti con entrambe le patologie (BPCO vs CAD $p = 0.001$, BPCO vs CAD+BPCO $p < 0.001$; ANOVA).

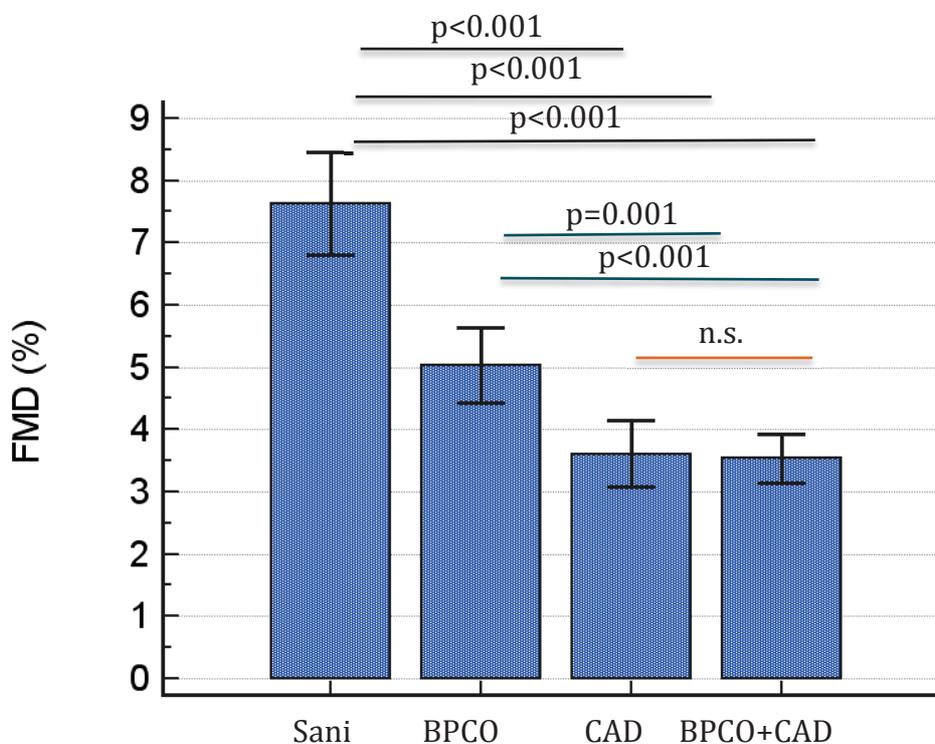


Figura 18. FMD nei diversi gruppi studiati.

Abbiamo quindi corretto l'analisi per tutte le variabili confondenti: il Charson Comorbidity Index, i fattori di rischio cardiovascolare (obesità, dislipidemia, ipertensione, diabete), il colesterolo totale, l'HDL, la pressione arteriosa diastolica, il VEMS in % del teorico, i METs medi, il N° di passi/giorno e per il fattore "gruppo" (cioè la patologia).

L'unico fattore che resta significativamente associato alla FMD, insieme alla patologia (Tabella 11), è il N° di passi giornaliero ($p=0.025$); regressione multipla $r^2=0.55$, adjusted $r^2=0.52$.

| | FMD (%) | Std. Err. | p |
|-----------------|----------------|------------------|------------------|
| Sani vs | 6.211 | 0.653 | |
| BPCO | -2.36 | 0.531 | <0.001 |
| CAD | -3.664 | 0.688 | <0.001 |
| BPCO+CAD | -3.719 | 0.668 | <0.001 |

Tabella 11. Regressione multipla.

Sono riportate in Tabella le differenze nella funzione endoteliale rispetto al gruppo dei soggetti sani.

In accordo con il *Service di Ricerca*, per verificare eventuali differenze fra il gruppo dei soggetti BPCO e quello dei soggetti CAD e BPCO+CAD, abbiamo eseguito la stessa analisi prendendo come gruppo di riferimento quello dei pazienti BPCO: i pazienti BPCO hanno una FMD migliore rispetto al gruppo dei soggetti CAD (+1.304%, $p=0.012$) e a quello dei soggetti BPCO+CAD (+1.359%, $p=0.038$). Anche in questo caso sono stati riconfermati i risultati ottenuti in precedenza cioè che e il N° di passi ($p=0.025$), insieme alla presenza o all'assenza di cardiopatia, sono fattori indipendentemente correlati alla funzione endoteliale; regressione multipla $r^2=0.55$, adjusted $r^2=0.52$.

Abbiamo poi eseguito la stessa analisi solo nel sottogruppo dei soggetti BPCO e anche in questo caso l'unico fattore correlato con la FMD resta il numero di passi giornaliero ($r^2=0.319$, $p=0.004$), Figura 19. In particolare, nei soggetti BPCO, a ogni incremento di 1000 passi corrisponde un incremento della funzione endoteliale del 0.28%.

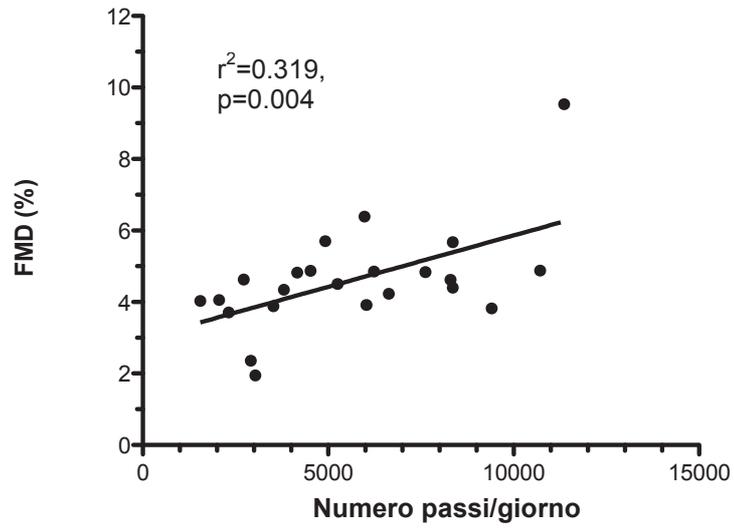


Figura 19. Correlazione fra FMD e il numero di passi medio giornaliero nel gruppo BPCO.

Per quanto riguarda la correlazione fra FMD e VEMS (in %) questa non raggiunge i criteri di significatività ($p=0.09$ e $r=0.31$).

4.2 Studio 2: “Può un programma di allenamento all’esercizio migliorare la disfunzione endoteliale nei pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO)?”

4.2.1 Soggetti

Questo studio è ancora in corso e vengono riportati i dati acquisiti finora relativi all’arruolamento di 16 pazienti BPCO (11 M) con età compresa tra i 54 e gli 81 anni, seguiti presso l’Ambulatorio e il Laboratorio di Diagnostica Funzionale Respiratoria e Valutazione dell’Esercizio Fisico dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, U.O. di Pneumologia.

Criteri d’inclusione: BPCO stabilizzata cioè l’assenza di un peggioramento dei sintomi con conseguente modificazione della terapia nelle 4 settimane precedenti l’arruolamento (GOLD, revision 2017). Per verificare la stabilità clinica ogni soggetto ha eseguito una visita ambulatoriale c/o l’Ambulatorio e il Laboratorio di Diagnostica Funzionale Respiratoria (U.O. di Pneumologia dell’Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara). Tale condizione è stata poi ricontrollata mediante un’accurata anamnesi durante la valutazione basale.

Altro criterio d’inclusione è la volontà di partecipare al programma di allenamento.

Criteri di esclusione: instabilità clinica, comorbilità cardiovascolari quali cardiopatia ischemica e angina instabile, patologie neuro-muscolari e una ridotta compliance al programma.

In Tabella 12 sono elencate le caratteristiche dei pazienti.

| | Media ± SD |
|---|-------------------|
| Età (età) | 69±8 |
| BMI (kg/m ²) | 29±4 |
| BODE Index | 1.7±1.3 |
| COTE Index | 0.1±0.2 |
| Charlson Index | 4±1 |
| Pressione sistolica (mmHg) | 137±17 |
| Pressione diastolica (mmHg) | 79±7 |
| Esami ematochimici | |
| Colesterolo totale (mg/dL) | 217±43 |
| HDL (mg/dL) | 58±19 |
| Glicemia (mg/dL) | 102±11 |
| Storia di fumo | |
| Ex | 12 (75%) |
| Attivo | 2 (12%) |
| Livello di attività fisica | |
| METs medi/giorno | 1.2±0.2 |
| Numero passi/giorno | 5863±2999 |
| Capacità di esercizio | |
| 6MWT (m) | 386±64 |
| Prove di funzionalità respiratoria | |
| VEMS (%) | 58±13 |

Tabella 12. Caratteristiche antropometriche e cliniche della popolazione esaminata.

I dati sono rappresentati come media ± deviazione standard oppure come numero di soggetti e percentuale rispetto al totale. **Abbreviazioni:** BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; MET, equivalente metabolico; 6MWT, test del cammino dei 6 minuti; VEMS, volume espiratorio massimo nel primo secondo.

4.2.2 Disegno dello studio

Durante il primo colloquio ambulatoriale è stato proposto e descritto il programma di allenamento basato sul cammino della durata di 8 settimane. I pazienti reclutati interessati al programma sono stati inclusi nel gruppo esercizio (Ex), quelli che non hanno aderito nel gruppo controllo (C).

I pazienti del gruppo C non hanno partecipato al programma per problemi di distanza/trasporti (5 soggetti) oppure perché non interessati (3 soggetti).

I pazienti sono afferiti all'ambulatorio due volte:

1. Valutazione basale (T0) che consisteva in:

- a. Anamnesi con particolare attenzione alla presenza di comorbilità presenti (BODE Index, COTE Index e Charlson Index)
- b. Caratteristiche antropometriche: peso, altezza
- c. Presa visione degli esami ematochimici recenti (in particolare il profilo lipidico)
- d. Prove di funzionalità respiratoria (spirometria semplice)
- e. Test del cammino dei 6 minuti (6MWT)
- f. Misurazione della pressione arteriosa
- g. Test per la valutazione della funzione endoteliale, FMD
- h. Monitoraggio del livello di attività fisica: al termine della visita è stato applicato il sistema Armband[®] per un monitoraggio di 7 giorni.

Solo il gruppo Ex ha eseguito un test da sforzo cardiopolmonare per valutare la capacità di esercizio e per prescrivere il programma di allenamento personalizzato.

2. Seconda valutazione (T1) dopo 8 settimane. In questa visita sono state eseguite solo le seguenti valutazioni:

- a. Prove di funzionalità respiratoria (spirometria semplice)
- b. Misurazione della pressione arteriosa
- c. Test per la valutazione della funzione endoteliale (FMD)

Solo il gruppo Ex ha eseguito il test da sforzo cardiopolmonare.

4.2.3 Metodi e Strumenti

1. BODE, COTE e Charlson Index

Nota: per il COTE vedi paragrafo 1.7, per il Charlson Index vedi paragrafo 4.1.3.

L'indice BODE (Body mass index, airflow Obstruction, Dyspnea, and Exercise) (Cote CG, 2004) è uno strumento di valutazione multidimensionale sviluppato per la BPCO, in grado di predire la sopravvivenza in questa tipologia di pazienti.

L'indice BODE prevede un punteggio da 0 a 10 dipendente dal VEMS in %, dall'indice di massa corporea, dalla distanza percorsa durante il 6MWT e dalla scala della dispnea modificata MMRC. Il ridotto peso corporeo è considerato un fattore negativo, Tabella 13.

| Parametro | Punteggio | | | |
|---------------------------|------------|-----------|---------|------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 |
| VEMS (% teorico) | ≥ 65 | 50-64 | 36-49 | ≤ 35 |
| Distanza percorsa al 6MWT | ≥ 350 | 250-349 | 150-249 | ≤ 149 |
| mMMRC | 0-1 | 2 | 3 | 4 |
| BMI | > 21 | ≤ 21 | | |

Tabella 13. BODE Index.

Abbreviazioni: VEMS, volume espiratorio massimo nel primo secondo; 6MWT, test del cammino dei 6 minuti; mMMRC, modified Medical Research Council; BMI, body mass index.

2. Prove di funzionalità respiratoria (vedi paragrafo 4.1.3)

3. Monitoraggio del livello di attività fisica con Armband[®] (vedi paragrafo 4.1.3)

4. Test per la valutazione della capacità di esercizio

La valutazione della capacità di esercizio è utilizzata sia per fini diagnostici, ad esempio in presenza di dispnea da sforzo di ndd, sia per monitorare nel tempo l'evoluzione di una patologia o l'effetto di un intervento terapeutico (farmacologico e non).

La scelta del test si basa sul quesito clinico e sulle risorse disponibili.

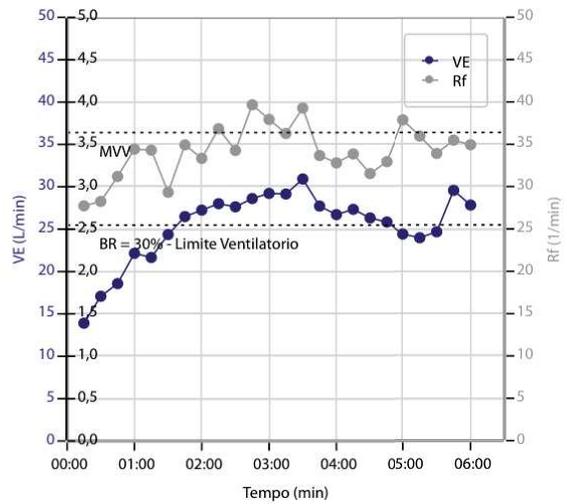
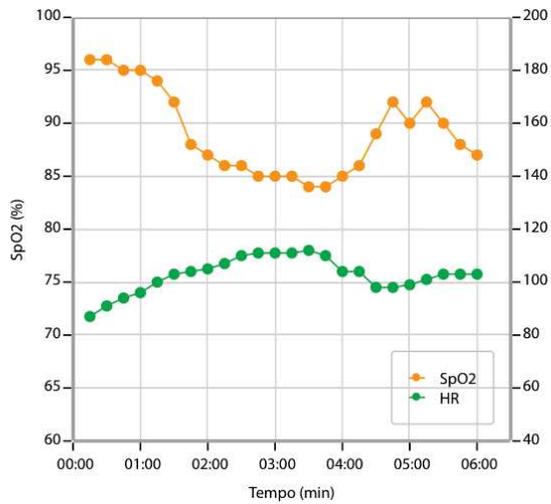
Si possono utilizzare sia test semplici come il test del cammino dei 6 minuti che test più complessi come il test da sforzo cardiopolmonare.

Test del cammino dei 6 minuti (6MWT)

Il test del cammino o misurazione della distanza percorsa in 6 minuti è considerato un modo semplice e riproducibile per valutare la tolleranza all'esercizio in pazienti con malattie croniche polmonari e cardiache. Lo scopo del test è di misurare la massima distanza percorsa dal paziente in un tempo prestabilito (6 minuti) con l'obiettivo di valutare la massima capacità di esercizio. I principali vantaggi del test sono: la semplicità dell'esecuzione, la minima richiesta di risorse e l'applicabilità. Gli svantaggi sono: la possibile dipendenza dall'incitamento del supervisore, la motivazione del paziente e l'effetto apprendimento (*learning effect*) (Brooks D, 2003). Il test è stato eseguito in accordo con le linee guida di riferimento (Brooks D, 2003): il paziente ha camminato su un percorso piano (corridoio lungo 30 m) alla massima andatura sostenibile per il tempo prefissato di 6 minuti. Al termine del test è stata registrata la distanza totale percorsa. Il test è stato eseguito con uno strumento che permette, oltre al monitoraggio della saturazione (SpO₂) e della frequenza cardiaca (FC) in continuo, anche della ventilazione: Spiropalm[®] (COSMED, Roma, Italia). A ogni minuto inoltre è stato registrato anche il grado di affaticamento muscolare e di dispnea (Scala di Borg, vedi paragrafo successivo).



ΔIC: Nessun valore teorico disponibile



Interpretazione:

Report confermato

Firma: _____

Sommario del Walk Test

| | | | | | | | | |
|----------------|--------|--------------|---------------|----------------|--------------|-------------------|-------------|------------|
| Test Time | mm:ss | 06:00 | Suppl. O2 | No | Sup. O2 flow | L/min | 0,00 | |
| 6MWD | m | 307 | Pred 6MWD | m | 451 | Min 6MWD | m | 312 |
| Dispnea Basale | | 1 | | | | Dispnea Finale | | 4 |
| Fatica Basale | | 0 | | | | Stanchezza Finale | | 2 |
| 6MWW | kg x m | 13815 | Altri sintomi | Nessuno | | | | |

SpO2 & Cardiovascolare

| | | | | | | | | |
|-------------|------|-----------|---------------|-------|--------------|------------------|-------|--------------|
| SpO2 Basale | % | 95 | Media SpO2 | % | 89 | SpO2 Finale | % | 87 |
| Min SpO2 | % | 84 | T(<=88%) | mm:ss | 03:15 | T(dSpO2>4%) | mm:ss | 04:00 |
| P Sist | mmHg | 0 | P Diast | mmHg | 0 | | | |
| HR Basale | bpm | 87 | Max HR | bpm | 112 | HR Finale | bpm | 103 |
| | | | Max HR, %Pred | | 77 | HR Finale, %Pred | | 71 |

Risposta Ventilatoria

| | | | | | | | | |
|-------------|-------|-------------|-----------|-------|-------------|-----------|-------|-------------|
| FEV1 Basale | L | 0,91 | Pred FEV1 | L | 1,77 | Pred MVV | L/min | 36,4 |
| VE Basale | L/min | 14,2 | VE Picco | L/min | 30,9 | VE Finale | L/min | 27,8 |
| BR Basale | % | 60,9 | Min BR | % | 15,0 | BR Finale | % | 23,6 |
| RF Basale | l/min | 24,1 | RF Picco | l/min | 39,7 | RF Finale | l/min | 34,9 |
| IC Basale | L | 0,00 | | | | IC Finale | L | 0,00 |

Figura 20. Report test del cammino con Spiropalm®.

Test cardiopolmonare al cicloergometro (TCP)

Per valutare la massima capacità di esercizio, e quindi per una corretta prescrizione del programma di allenamento, il gruppo Ex ha eseguito anche un test da sforzo cardiopolmonare al cicloergometro.

Ogni soggetto è stato sottoposto a un protocollo incrementale a rampa, cioè con piccoli incrementi di carico fra uno stadio e l'altro, come raccomandato recentemente dall'ERS (Maestu PM, 2016). Il test è stato condotto al cicloergometro con incrementi di 10 o 15/watt al minuto (il carico di lavoro è stato scelto sulla base del livello di attività fisica riferito dal paziente e del grado di ostruzione della malattia).

Il TCP è stato eseguito per mezzo dell'ergospirometro Quark CPET (Cosmed, Roma, Italia), con campionamento dei gas espirati mediante tecnica "respiro-per-respiro".

Il soggetto è stato collegato all'apparecchio per mezzo di una maschera di Rudolph che, connessa a un flussimetro a turbina, ha permesso la valutazione dei flussi espiratori e il campionamento di piccole quantità dei gas espirati, inviati agli analizzatori per l'analisi e la successiva elaborazione. I valori di consumo di ossigeno (VO_2 L/min), di produzione di anidride carbonica (VCO_2 , L/min) e ventilazione (VE, L/min) sono stati mediati ogni 15 secondi. L'accuratezza delle valutazioni è stata controllata prima di ogni prova: per quanto riguarda la turbina per mezzo di una siringa a volume noto (3 litri); per quanto riguarda gli analizzatori, per mezzo dell'aria ambiente e di una miscela di gas a composizione nota.

Dopo un primo minuto di riposo per l'acquisizione dei valori basali il test è iniziato con una fase di riscaldamento (pedalata senza carico) della durata di 3 minuti. Successivamente il carico di lavoro è stato incrementato gradualmente (10-15 watt/min) fino a quando il paziente ha richiesto di interrompere il test. Il paziente è stato incoraggiato durante il test affinché raggiungesse il massimo carico di lavoro sostenibile. Durante il test ogni soggetto è stato inoltre sottoposto a monitoraggio dell'ECG a 12 derivazioni e della SpO_2 in continuo, con periodico controllo della pressione arteriosa e sorveglianza da parte di personale medico e paramedico specializzato.

Il test è stato ritenuto massimale se sono stati soddisfatti almeno 3 dei seguenti criteri:

- 1) *Respiratory exchange ratio* (RER) ≥ 1.05 ;
- 2) FC \geq all'85% del valore teorico;
- 3) *Ratings of Perceived Exertion* (RPE) $\geq 7/10$ della scala di Borg;
- 4) Incremento del VO_2 minore rispetto alla media dei due stadi precedenti (tendenza a *plateau* del VO_2);
- 5) Raggiungimento della massima ventilazione volontaria (MVV= $VEMS \times 37.5$).

Importante sottolineare che solitamente i pazienti BPCO interrompono il test per dispnea (7-8/10 della Scala di Borg) prima del raggiungimento dei criteri sopra citati.

Ci sono inoltre dei criteri clinici d'interruzione che autorizzano il medico a interrompere il test (ERS Task Force, 2007):

- dolore toracico acuto,
- pallore associato a sudorazione,
- perdita di coordinamento,
- delirio,
- dispnea estrema,
- sottoslivellamento del tratto ST > 0.1 mV o inversione dell'onda T sull'ECG,
- tachicardia ventricolare,
- riduzione della pressione arteriosa sistolica rispetto al valore basale di 20 mmHg o mancato incremento con l'aumento del carico di lavoro,
- pressione sanguigna > 250 mmHg per quella sistolica o > 130 mmHg per quella diastolica.

5. Valutazione della dispnea durante esercizio

Per la valutazione della dispnea abbiamo a disposizione metodi diretti come la Scala di Borg e la Scala Analogica Visiva (VAS) che valutano l'intensità del sintomo in un preciso momento, e metodi indiretti (scala MRC modificata) che lo valutano attraverso domande specifiche sulla vita quotidiana del paziente.

In questo protocollo di studio abbiamo utilizzato la “Scala di Borg” che deve il proprio nome a quello del suo ideatore, il Dr. Gunnar Borg che intorno agli anni '50 introdusse per primo il concetto dello sforzo percepito e del suo possibile impiego nella valutazione funzionale e nella prescrizione dell'attività fisica (Eston RG, 1998).

La Scala di Borg è la più utilizzata e permette di valutare la percezione soggettiva dello sforzo in relazione all'intensità dello sforzo stesso. Borg scelse una serie di 15 numeri crescenti (dal 6 al 20) che derivano dai valori della frequenza cardiaca: in particolare, il valore più basso della scala (il 6) corrisponde idealmente a 60 bpm, mentre il valore più alto (il 20) corrisponde a una frequenza cardiaca di 200 bpm; successivamente la scala è stata semplificata inserendo i punteggi da 0 da 10 (vedi Figura 21). La Scala di Borg è un semplice metodo per valutare la percezione dello sforzo ed è utilizzata sia in campo tecnico-sportivo sia educativo-preventivo. Ai fini di una corretta applicazione di questo metodo è determinante spiegare accuratamente al paziente prima di ogni prova il significato e le modalità di raccolta delle informazioni.

Per il nostro studio abbiamo utilizzato quella modificata da 0 a 10.

| | |
|-----------|------------------------|
| 0 | BASSA |
| 1 | MOLTO LEGGERA |
| 2 | LEGGERA |
| 3 | MODERATA |
| 4 | IMPEGNATIVA |
| 5 | ABBASTANZA DURA |
| 6 | DURA |
| 7 | MOLTO DURA |
| 8 | PESANTE |
| 9 | MOLTO PESANTE |
| 10 | MASSIMALE |

Figura 21. Scala di Borg modificata, 0-10.

6. Test per la valutazione della funzione endoteliale, FMD (vedi paragrafo 4.1.3)

7. Riallenamento all'esercizio supervisionato

I pazienti si sono recati presso la nostra struttura 2 volte alla settimana per 8 settimane al fine di eseguire una sessione di allenamento supervisionato della durata di un'ora circa. All'inizio della seduta è stato nuovamente spiegato il significato della Scala di Borg e periodicamente è stato chiesto di indicare il livello dello sforzo percepito.

L'intensità del cammino è stata decisa sia in base allo sforzo percepito dal soggetto sia ai parametri ottenuti dal test massimale. In particolare l'intensità è stata calibrata sulla Scala di Borg che doveva mantenersi sul 5-6/10 e sulla FC fra 60-70% di quella massima raggiunta durante il test; questi parametri definiscono l'esercizio come moderato.

Con il progredire dell'allenamento la velocità e la durata dell'esercizio sono stati incrementati per mantenere costanti i suddetti parametri.

Durante l'intera sessione di allenamento la FC e la SpO₂ sono state continuamente monitorate.

Ai pazienti è stato inoltre richiesto di camminare 20/30 minuti al giorno a domicilio, in

autonomia (secondo le raccomandazioni fornite), per almeno 2 volte alla settimana.

Dopo le 8 settimane è stato consegnato ai pazienti (del gruppo Ex) un programma di allenamento personalizzato con l'obiettivo di proseguire autonomamente quello iniziato presso la nostra struttura.

Il gruppo controllo non ha modificato lo stile di vita (in termini di attività fisica svolta).

4.2.4 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita con il programma STATA v.13 (Stata Corp, Collage Station, Texas, USA) e con MedCalc v15.6.1 (Ostend, Belgio).

I dati clinici e di funzionalità vascolare, variabili continue, sono stati espressi come media (\pm deviazione standard, DS); le variabili categoriche invece come numero e percentuale rispetto all'intera popolazione.

L'ANOVA è stato utilizzato per verificare le differenze fra i diversi gruppi considerati. L'analisi è stata successivamente corretta anche per il fattore "diametro basale" così da ottenere una maggior accuratezza del risultato ottenuto.

Il coefficiente D di Choen è stato utilizzato per verificare la dimensione dell'effetto ottenuto.

Il modello di regressione lineare semplice è stato utilizzato per verificare quali variabili influiscono significativamente sulla ridotta funzione endoteliale.

Il livello di significatività accettato è stato $p \leq 0.05$.

L'analisi statistica è stata eseguita in collaborazione con il *Service di Ricerca* (supporto per l'analisi statistica) dell'Università di Ferrara.

4.2.5 Risultati preliminari

Tutti i 16 pazienti BPCO reclutati hanno concluso il programma ed eseguito tutte le valutazioni previste a T0 e T1.

Nella Tabella 14 sono riportate le caratteristiche antropometriche e cliniche dei due gruppi considerati.

| | Ex (N° 8) | C (N° 8) | P |
|---|------------------|-----------------|--------------|
| Età | 69±8 | 70±7 | 0.08 |
| BMI | 30±5 | 29±3 | 0.51 |
| BODE Index | 2.3±1.5 | 1.2±0.6 | 0.049 |
| COTE Index | 0.1±0.2 | 0 | 0.33 |
| Charlson Index | 4±1 | 4±1 | 0.82 |
| Pressione sistolica (mmHg) | 138±21 | 134±10 | 0.62 |
| Pressione diastolica (mmHg) | 81±8 | 78±5 | 0.44 |
| Esami ematochimici | | | |
| Colesterolo totale (mg/dL) | 225±50 | 208±37 | 0.49 |
| HDL (mg/dL) | 62±24 | 53±13 | 0.38 |
| Glicemia (mg/dL) | 101±1 | 104±7 | 0.68 |
| Storia di fumo | | | |
| Ex | 5 (62%) | 8 (100%) | |
| Attivo | 2 (25%) | 0 | |
| Packs/year | 42±25 | 37±19 | 0.68 |
| Livello di attività fisica | | | |
| METs medi /giorno | 1.05±0.07 | 1.27±0.17 | 0.005 |
| Numero passi/giorno | 4265±2996 | 7462±2111 | 0.027 |
| Capacità di esercizio | | | |
| 6MWT (m) | 356±73 | 412±43 | 0.09 |
| Prove di funzionalità respiratoria | | | |
| VEMS (%) | 55±13 | 51±13 | 0.31 |

Tabella 14. Caratteristiche antropometriche e cliniche del gruppo esercizio (Ex) e controllo (C).

I dati sono rappresentati come media ± deviazione standard oppure come numero di soggetti e percentuale rispetto al totale. **Abbreviazioni:** BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; MET, equivalente metabolico; 6MWT, test del cammino dei 6 minuti; VEMS, volume espiratorio massimo nel primo secondo.

Programma di allenamento

L'intensità del programma di allenamento è rappresentato in Figura 22: velocità media a T0 2.4 ± 0.8 Km/h e T1 2.9 ± 0.9 Km/h durata media di ogni sessione a T0 31 ± 8 min a T1 47 ± 5 min.

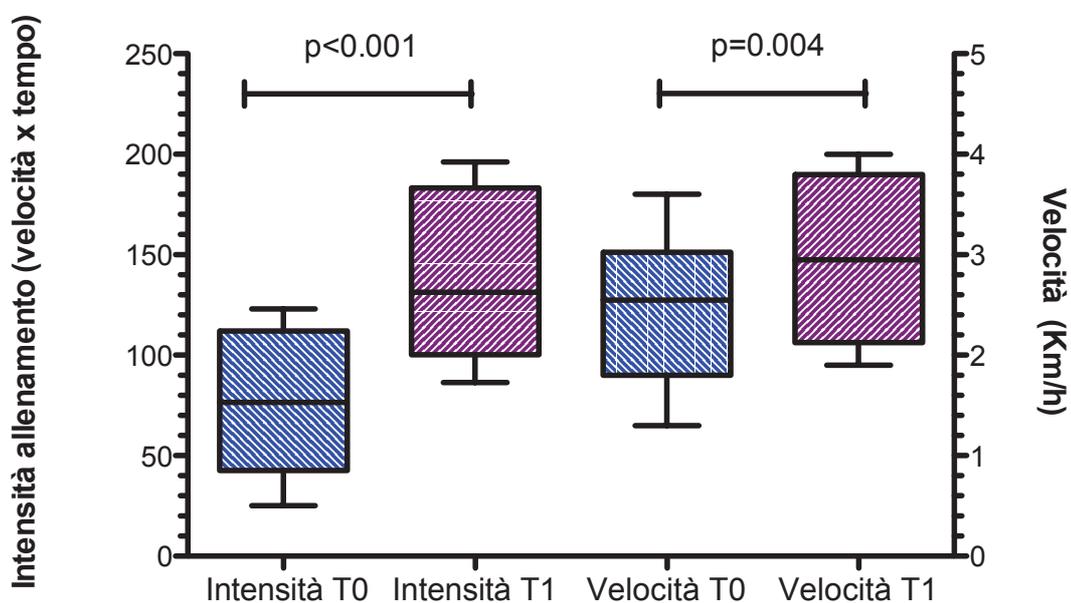


Figura 22. Intensità di esercizio e velocità mantenuta durante le sedute di allenamento nel gruppo Ex.

I dati sono espressi come media e 5-95° percentile.

Abbreviazioni: T0, prima sessione di allenamento; T1, ultima sessione di allenamento.

Funzione endoteliale

- **T0**

L'analisi della funzione endoteliale non evidenzia differenze significative a T0 fra i due gruppi esaminati in termini di: diametro basale, FMD e tempo di picco (ANOVA, $p > 0.05$; Tabella 15).

Tale dato è stato confermato anche dopo correzione per diametro basale, N° passi e METs.

| | Ex | C | p |
|--------------------|-----------------|-----------------|----------|
| Diametro base (cm) | 3.9 ± 0.7 | 4.4 ± 0.4 | 0.13 |
| FMD (%) | 3.87 ± 1.14 | 4.74 ± 0.53 | 0.07 |
| Tempo picco (sec) | 57 ± 4 | 60 ± 7 | 0.33 |

Tabella 15. Funzione endoteliale all'arruolamento nei due gruppi considerati.

- T1

Dopo 8 settimane solamente i pazienti appartenenti al gruppo Ex hanno evidenziato un miglioramento della funzione endoteliale (FMD); ANOVA, $p=0.006$. Tabella 16 e Figura 23.

| | Ex T0 | Ex T1 | p | C T0 | C T1 | p |
|--------------------|-----------|-----------|--------------|-----------|----------|------|
| Diametro base (cm) | 3.8±0.87 | 3.8±0.8 | 0.41 | 4.4±0.4 | 4.5±0.4 | 0.68 |
| FMD (%) | 3.87±1.14 | 6.85±2.34 | 0.006 | 4.74±0.53 | 4.47±0.6 | 0.22 |
| Tempo picco (sec) | 57±4 | 55±5 | 0.24 | 60±7 | 60±6 | 0.91 |

Tabella 16. Funzione endoteliale nel gruppo esercizio (Ex) e controllo (C) all'arruolamento (T0) e dopo 8 settimane (T1).

L'effetto del risultato ottenuto nel gruppo Ex, valutato con coefficiente D di Cohen, è 1.6; possiamo quindi dire che l'effetto di un programma di allenamento sulla funzione endoteliale è "very large".

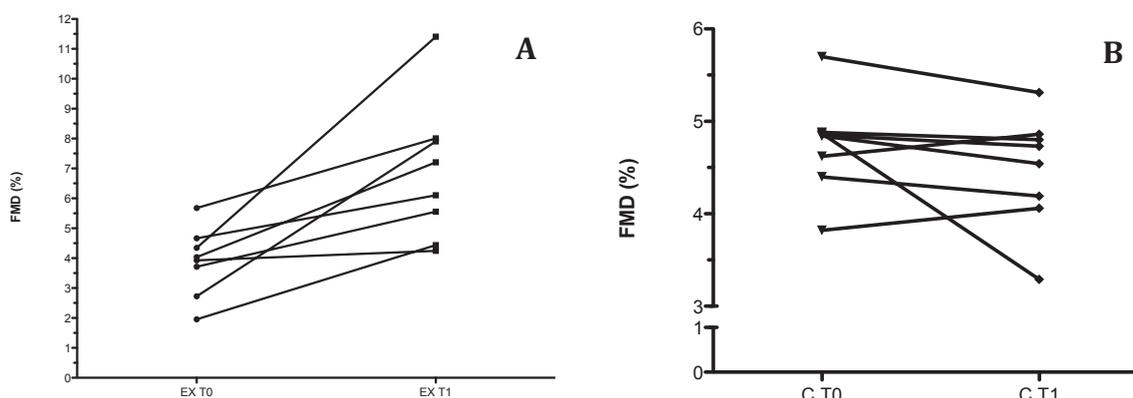


Figura 23. FMD prima (T0) e dopo le 8 settimane (T1) nei due gruppi considerati (Pannello A per il gruppo esercizio, B per quello di controllo)

Tale dato è stato riconfermato anche dopo correzione per il diametro basale (Ex a T0 3.92 vs 6.80 a T1, $p=0.005$; C a T0 4.75 vs 4.46 a T1, $p=0.32$).

Non ci sono correlazioni lineari fra l'incremento della FMD e gli altri i parametri analizzati.

Il gruppo Ex dopo le 8 settimane di allenamento dimostra anche un incremento della capacità di esercizio (ANOVA, $p=0.03$), una riduzione della pressione arteriosa (ANOVA, $p=0.02$ per la pressione diastolica e $p=0.002$ per quella sistolica) e della percezione della dispnea (ANOVA $p=0.01$); Tabella 17.

| | Ex T0 | Ex T1 | p |
|---------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| VEMS (%) | 55±13 | 56±15 | 0.9 |
| SpO ₂ (%) | 96±1 | 96±1 | 1 |
| Pressione arteriosa sistolica (mmHg) | 139±23 | 129±15 | 0.002 |
| Pressione arteriosa diastolica (mmHg) | 81±8 | 74±7 | 0.02 |
| Capacità di esercizio | | | |
| Carico massimo raggiunto (watt) | 77±26 | 85±24 | 0.03 |
| FC max (bpm) | 118±19 | 116±14 | 0.43 |
| FC max (% teorico) | 76±13 | 77±10 | 0.71 |
| VO _{2max} (mL/kg/min) | 15.47±3.21 | 16.63±3.59 | 0.32 |
| VO _{2max} (% teorico) | 84±20 | 91±21 | 0.31 |
| VE max (L/min) | 39.3±12.5 | 39.6±14.2 | 0.73 |
| VE max (% teorico) | 84±11 | 85±11 | 0.91 |
| Q | 0.97±0.15 | 0.93±0.10 | 0.24 |
| SpO ₂ minima (%) | 93±2 | 93±3 | 0.79 |
| Borg dispnea (0-10) | 8±1 | 6±2 | 0.01 |

Tabella 17. Effetti sugli outcome valutati del programma di allenamento della durata di 8 settimane.

I dati sono rappresentati come media ± deviazione standard. **Abbreviazioni:** VEMS, volume espiratorio massimo nel primo secondo; SpO₂, saturazione arteriosa d'ossigeno; FC, frequenza cardiaca; VO_{2max}, massimo consumo di ossigeno; VE, ventilazione; Q, quoziente respiratorio.

L'aumento della funzione endoteliale non correla con il miglioramento della performance ottenuta durante il test cardiopolmonare ($p>0.05$ per Δ watt e Δ VO₂).

Nota: Lo studio è attualmente in corso. Tre pazienti del gruppo esercizio non hanno ancora iniziato/terminato il programma di allenamento (durante la prima valutazione sono state riscontrate delle anomalie al tracciato elettrocardiografico e per tale motivo sono state richieste ulteriori indagini), altri due pazienti del gruppo di controllo sono in attesa della seconda valutazione. Nella Tabella 18 sono riportate le caratteristiche dei pazienti che non hanno ancora terminato il programma.

| | Ex (N=3) | C (N=2) |
|---|-----------------|----------------|
| Età (anni) | 68±9 | 70±9 |
| BMI (kg/m ²) | 28±7 | 24±1 |
| BODE Index | 1.7±1.1 | 1.5±2.1 |
| COTE Index | 0 | 0 |
| Charlson Index | 4±1 | 4±1 |
| Pressione sistolica/diastolica (mmHg) | 137±15/77±5 | 120±14/75±7 |
| Esami ematochimici | | |
| Colesterolo totale (mg/dL) | 199±70 | - |
| HDL (mg/dL) | 50±27 | - |
| Storia di fumo | | |
| Ex | 2 | 1 |
| Attivo | 1 | 1 |
| Packs/year | 83±11 | 55±7 |
| Livello di attività fisica | | |
| METs medi/giorno | 1.23±0.15 | 1.20±0.14 |
| Numero passi/giorno | 5225±3381 | 2818±136 |
| Capacità di esercizio | | |
| 6MWT (m) | 368±62 | 342±25 |
| Prove di funzionalità respiratoria | | |
| VEMS (%) | 63±11 | 60±22 |
| Funzione endoteliale | | |
| Diametro base (cm) | 4.20±1.0 | 4.21±1.23 |
| FMD (%) | 3.47±1.27 | 3.50±1,61 |
| Tempo picco (sec) | 60±4 | 59±3 |

| Capacità di esercizio | | |
|---------------------------------|------------------|---|
| Carico massimo raggiunto (watt) | 85±40 | - |
| VO _{2max} (mL/kg/min) | 17.7 (87%) ± 2.9 | - |
| VE max (L/min) | 43.8 (89%) ± 9.1 | - |
| FC max (bpm) | 115 (78%) ± 24 | - |
| Q | 0.89±0.09 | - |

Tabella 18. Caratteristiche antropometriche e cliniche del gruppo esercizio (Ex) e controllo (C) dei pazienti che non hanno ancora terminato lo studio. I dati sono rappresentati come media ± deviazione standard oppure come numero di soggetti e percentuale rispetto al totale.

Abbreviazioni: BMI, body mass index; HDL, high density lipoprotein; MET, equivalente metabolico; 6MWT, test del cammino dei 6 minuti; VEMS, volume espiratorio massimo nel primo secondo; FMD, flow mediated diltation; VO_{2max}, massimo consumo di ossigeno; VE, ventilazione; FC, frequenza cardiaca; Q, quoziente respiratorio.

5. DISCUSSIONE

Nella discussione sono stati presi in considerazione prima di tutto i risultati del primo studio eseguito, cioè quello di confronto della funzione endoteliale fra diversi gruppi di soggetti: sani, BPCO, cardiopatici e BPCO+cardiopatia.

Questo è il primo studio in cui si esegue questo tipo di confronto. La funzione endoteliale nei pazienti BPCO non è ancora ampiamente studiata. I lavori presenti in letteratura dimostrano che i pazienti BPCO hanno una FMD ridotta rispetto a un gruppo di soggetti sani (Clarembach CF, 2013; Blum A, 2014; Ambrosino P, 2017) ma il confronto non è mai stato fatto con i pazienti cardiopatici o con i pazienti che presentano ambedue le patologie. Il risultato più interessante di questo studio è che i pazienti BPCO hanno una funzione endoteliale ridotta rispetto ai soggetti sani (-2.5%) ma migliore rispetto a quella dei pazienti cardiopatici (+1.4%) e a quelli con la doppia patologia (+1.5%).

Questo dato è molto importante nella pratica clinica; è noto infatti che la disfunzione endoteliale è il primo stadio dei processi aterosclerotici ed è un possibile trigger per l'insorgenza di eventi CV (Pepine CJ, 1998). A ogni riduzione dell'1% della FMD infatti corrisponde un incremento del 12% di rischio di eventi CV (Shimbo D, 2007). Inoltre, la FMD è un fattore predittivo indipendente di morbilità e mortalità CV ed è correlato con la severità della patologia CV stessa (Neunteufl T, 1997).

Il link fra le due patologie resta comunque complesso. Studi recenti evidenziano che ambedue le patologie presentano un danno endoteliale più o meno severo. Inoltre entrambe condividono un importante fattore di rischio quale il fumo di sigaretta. Questo fattore non è però sufficiente a spiegare l'associazione tra le due patologie poiché è noto che nella BPCO l'insorgenza di eventi CV può essere indipendente dalla storia di fumo (ERS monograph, 2013). Per questo motivo si è cercato di analizzare nuovi fattori di rischio come l'infiammazione cronica, l'aumentato stress ossidativo e l'ipossia (ERS monograph, 2013). A questo proposito Clarenbach (Clarenbach CF, 2013), in uno studio retrospettivo condotto su 106 soggetti BPCO, ha analizzato tutti i possibili fattori che potrebbero determinare questa disfunzione endoteliale ma né lo stress ossidativo né l'ipossiemia né gli indici infiammatori (quali l'IL-6 e la PCR) sono risultati correlati con la FMD. Gli unici fattori significativamente correlati con la disfunzione endoteliale sono il livello di attività fisica e il VEMS espresso in %. È importante sottolineare però come i pazienti più gravi (ridotto VEMS in %) ma più attivi, hanno una miglior funzione endoteliale (maggiore FMD) rispetto a pazienti con lo stesso grado di ostruzione ma meno attivi.

Anche il presente studio conferma questo risultato. Infatti, il modello di regressione multipla evidenzia che gli unici fattori di rischio associati alla disfunzione endoteliale sono lo stile di vita (determinato nel nostro caso dal numero di passi giornalieri) e la presenza di una o più patologie.

Contrariamente al lavoro prima citato (Clarenbach CF, 2013) nel nostro studio l'associazione fra la FMD e il grado di ostruzione (VEMS in %) non è significativa ($p=0.09$, $r=0.31$). Riteniamo che questo risultato possa essere dovuto alla ridotta numerosità del nostro campione (106 pazienti reclutati nello studio Clarenbach CF, 2013) anche se sufficientemente ampio per valutare eventuali differenze (Oliviero U, 2007). Inoltre i valori di FMD ottenuti nel nostro studio sono comunque in linea con quelli presenti in letteratura (Clarenbach CF, 2013; Ives SJ, 2014).

Effettivamente per quanto riguarda l'attività fisica, diversi sono i lavori che hanno dimostrato il suo effetto positivo sulla funzione endoteliale (Moyna NM, 2004; Tinken TM, 2010; Luck TH, 2012;). L'attività fisica ha un ruolo sia nel miglioramento sia nel rallentamento della progressione della disfunzione endoteliale. L'esercizio determina uno *shear stress* continuo a livello della parete dell'arteria che comporta un incremento della NO sintetasi. Questo avviene sia in soggetti sani sia in soggetti con patologie croniche (DeSouza, 2000; Betik AC, 2004; Desch S, 2010; Lavrenicic A, 2000; Okada S, 2010; Seligman BG, 2011; Luck Th, 2012; Moholdt T, 2012).

Per quanto riguarda i pazienti BPCO quando questo studio è stato progettato non c'erano lavori prospettici in letteratura che analizzassero l'effetto di un programma di allenamento sulla FMD ma solamente studi retrospettivi. Per questo motivo, come secondo obiettivo, abbiamo voluto verificare l'effetto di un programma di allenamento all'esercizio di 8 settimane supervisionato sulla FMD in un gruppo di pazienti BPCO. Questo programma è stato basato sul cammino ed è stato effettivamente seguito dai pazienti (nessun drop out). L'intervento eseguito è stato in grado di migliorare la FMD nel gruppo Ex mentre nel gruppo di controllo, cioè in pazienti che non hanno aderito al programma e che non hanno modificato il loro stile di vita, non è stata riscontrata alcuna modificazione. Come atteso, abbiamo trovato anche un miglioramento della capacità di esercizio (maggior carico di lavoro a parità d'impegno cardiometabolico) e una riduzione della pressione arteriosa dopo le 8 settimane di riallenamento. Il miglioramento della capacità di esercizio, valutata invece con il VO_{2max} , non ha però raggiunto la significatività. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che i carichi di lavoro (velocità x tempo) sostenuti, pur sufficienti per migliorare la FMD, non sono stati abbastanza intensi per migliorare la funzionalità cardiocircolatoria. Anche se la durata minima raccomandata di un programma di

riabilitazione è di almeno 8 settimane (Nici L, 2004) è noto che programmi più lunghi hanno una maggior efficacia. Per questo motivo e per problemi logistici abbiamo scelto le 8 settimane. Infatti, per cercare di migliorare e controllare la *compliance* al programma riallenamento abbiamo supervisionato le sessioni di allenamento con un rapporto 1:1 (un operatore - un paziente). Inoltre a supportare la nostra scelta, una recente meta analisi (Early KS, 2017) dimostra che anche i programmi di durata inferiore alle 12 settimane (range 4-12 settimane) sono sufficienti per migliorare la funzione endoteliale.

Recentemente, in Agosto 2017, è stato pubblicato un altro studio prospettico (Gelinas JCG, 2017) che analizza l'effetto di 24 sedute di allenamento (8 settimane) in 24 pazienti BPCO di grado moderato; in questo studio non è stato evidenziato alcun miglioramento della FMD. Questo dato è in contrasto con quello da noi ottenuto. L'autore (Gelinas JCG, 2017) attribuisce questo risultato all'inadeguatezza del programma stesso che lui ritiene non essere sufficientemente allenante. Un'attenta analisi di questo lavoro ci fa pensare che la differenza non sia dovuta all'intensità, simile a quella da noi adottata e sufficiente per ottenere un miglioramento della FMD (Early KS, 2017), ma possa essere dovuta al tipo di esercizio.

Nello studio di Gelinas (Gelinas JCG, 2017) il programma era basato su sedute di allenamento prevalentemente al cicloergometro a intensità moderata mentre il nostro sul cammino. Il cammino può essere considerato un esercizio più completo rispetto al cicloergometro; infatti nel primo caso c'è anche un interessamento dei muscoli del tronco e degli arti superiori diversamente dal cicloergometro dove c'è un interessamento dei soli arti inferiori. Uno studio del gruppo di Palange (Palange P, 2000) ha dimostrato che c'è una diversa risposta allo sforzo, da parte dell'apparato muscolare, in base al tipo di esercizio eseguito. A parità d'intensità di lavoro il cicloergometro prevede l'utilizzo di un gruppo ridotto di muscoli rispetto al cammino e questo determina un aumento della richiesta metabolica per unità di massa con una maggior produzione di acido lattico e il reclutamento di fibre muscolari differenti. Per questi motivi riteniamo che, nel nostro caso, il tipo diverso di esercizio eseguito possa giocare un ruolo determinante.

Un altro punto da prendere in considerazione è l'effetto dell'esercizio fisico sul diametro basale dell'arteria. È stato dimostrato come l'esercizio sia in grado di aumentare il diametro basale dell'arteria in risposta a un continuo *shear stress* determinato dall'aumento della gittata sistolica (Tinken TM, 2010). Noi però non abbiamo trovato questo aumento. Effettivamente Early (Early KS, 2017) in una recente meta-analisi riporta che per ottenere un aumento del diametro di base i programmi di allenamento dovrebbero essere più prolungati poiché, anche dopo 12 settimane, non si verifica alcuna modificazione.

Quindi, il miglioramento della FMD ottenuto in questo studio potrebbe essere determinato dall'aumento della sintesi dell'eNOS e da una riduzione dell'inibizione dell'NO da parte dei radicali superossido e non da eventuali rimodellamenti della parete arteriosa. In effetti uno studio condotto su soggetti cardiopatici (Linke A, 2006) dimostra come la risposta vasale sia determinata inizialmente dal ristabilimento del normale equilibrio fra la produzione/inattivazione dell'NO e solamente in una fase più tardiva (dopo mesi) dall'aumento del diametro vasale.

In conclusione, i pazienti nei BPCO presentano una funzione endoteliale ridotta rispetto a un gruppo di soggetti sani ma migliore rispetto a un gruppo di pazienti con cardiopatia progressiva di pari età e sesso. Questi risultati sottolineano l'importanza di valutare la presenza di tutti i possibili marker subclinici di patologia cardiovascolare, tra i quali la disfunzione endoteliale, anche nei pazienti BPCO poiché possono diventare un utile strumento nel predire l'insorgenza di eventi CV e di mortalità (Vivodtzev I, 2014).

I risultati di entrambi i progetti riportati ribadiscono l'importanza dell'attività fisica nei pazienti BPCO; lo stile di vita, insieme alla presenza o meno di patologia, rimane un fattore di fondamentale importanza sulla FMD: i soggetti più attivi (in termini di numero di passi) presentano un valore di FMD migliore e quindi un ridotto rischio di possibili eventi cardiovascolari. Questa relazione è confermata anche dall'effetto positivo di un programma di allenamento basato sul cammino della durata di 8 settimane sulla FMD. Questo miglioramento può essere considerato un altro effetto positivo della riabilitazione nei soggetti BPCO.

5.1 Limitazioni dello studio

Il principale limite di questo studio è la scarsa numerosità dei soggetti che hanno completato il programma di allenamento e per tale motivo lo studio è ancora in corso (con i dati fin qui ottenuti considerando come ipotesi nulla un incremento dello 0.9%, la numerosità richiesta è di 11 soggetti).

Inoltre i gruppi esercizio e controllo non sono stati randomizzati secondo un rigoroso criterio: i soggetti non interessati al programma di allenamento sono stati inseriti nel gruppo di controllo e gli altri nel gruppo esercizio. Sottolineiamo però che la scelta è stata fatta dai pazienti non per la scarsa compliance ma soprattutto per problemi logistici (difficile raggiungimento della palestra due volte la settimana).

Un altro dato che dev'essere preso in considerazione è la differenza emersa nella valutazione basale fra i due gruppi per quanto riguarda lo di stile di vita. Infatti, la non corretta randomizzazione ha fatto sì che il gruppo di controllo fosse più attivo e, come atteso, con una FMD migliore (differenza non statisticamente significativa, Tabella 15). Probabilmente i pazienti del gruppo di controllo non hanno aderito al programma oltre che per problemi logistici anche perché non hanno ritenuto utile cambiare il loro stile di vita. Questa non corretta randomizzazione però non influisce sul nostro risultato poiché l'obiettivo del secondo studio è quello di verificare l'effetto di un programma di riallenamento all'esercizio sul parametro FMD e di conseguenza l'eventuale non modificazione in quei pazienti che non hanno cambiato il loro stile di vita. Importante sottolineare però che se prendiamo in considerazione i nuovi pazienti arruolati, ma che non hanno ancora terminato il programma (Tabella 18), la differenza nello stile di vita si riduce.

Infine, è doveroso chiarire il motivo per cui ho scelto questa tecnica per la valutazione della funzione endoteliale. È noto che la tecnica della *flow mediated dilation* ha dei limiti: la metodica non è sempre standardizzata, necessita di un operatore esperto, ci può essere una variabilità nei risultati e non ci sono valori di riferimento (Vlachopoulos C, 2015). D'altro canto a suo vantaggio questa tecnica può comunque considerarsi valida e utile in campo di ricerca, non è invasiva ed è sicura per il paziente, facilmente applicabile, ma soprattutto in grado di rilevare, dopo un periodo relativamente breve d'intervento, le modificazioni della funzione endoteliale (Vlachopoulos C, 2015).

Va nuovamente ribadito che per superare questi limiti in questo studio tutte le misurazioni sono state eseguite da un unico operatore esperto e in accordo con le linee guida, inoltre è

stato utilizzato un metodo automatico per la misurazione del diametro arterioso al fine di ridurre al minimo eventuali errori.

5.2 Prospettive future

Come già detto lo studio è ancora in corso per aumentare la numerosità del campione.

Come secondo obiettivo futuro vogliamo appurare la compliance dei pazienti al programma di allenamento consigliato a domicilio e verificare eventuali modificazioni della funzione endoteliale in base allo stile di vita assunto dal soggetto.

BIBLIOGRAFIA

Ambrosino P, Lupoli R, Iervolino S, et al. Clinical assessment of endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review with meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2017 Jun 7. doi: 10.1007/s11739-017-1690-0.

Barr RG, Celli BR, Mannino DM, et al. Comorbidities, patient knowledge, and disease management in a national sample of patients with COPD. *Am J Med*. 2009 Apr;122(4):348-55.

Barr RG, Mesia-Vela S, Austin JH, et al. Impaired flow-mediated dilation is associated with low pulmonary function and emphysema in ex-smokers: the Emphysema and Cancer Action Project (EMCAP) Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Dec 15;176(12):1200-7.

Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999 Jul;54(7):581-6.

Betik AC, Luckham VB, Hughson RL. Flow-mediated dilation in human brachial artery after different circulatory occlusion condition. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2004; Vol. 286 no. 1, H442-H448.

Blair SN, Horton E, Leon AS, et al. Physical activity, nutrition, and chronic disease. *Med Sci Sports Exerc*. 1996;28:335-349.

Blair SN, Brodney S. Effects of physical inactivity and obesity on morbidity and mortality: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc*. 1999;31:S646-662.

Blum A, Simsolo C, Sirchan R. Vascular responsiveness in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Eur J Intern Med*. 2014;25(4):370-3.

Brooks D, Solway S, Gibbons WJ. ATS statement on six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1287.

Camilli AE, Robbins DR, Lebowitz MD. Death certificate reporting of confirmed airways obstructive disease. *Am J Epidemiol*. 1991 Apr 15;133(8):795-800.

Chandra D, Gupta A, Stollo PJ Jr, et al. Airflow Limitation and Endothelial Dysfunction. Unrelated and Independent Predictors of Atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jul 1;194(1):38-47.

Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992 Nov 7;340(8828):1111-5.

Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, et al. Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med*. 2005;118:1364-1372.

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKanzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40:373-83

Chen JC, Mannino DM. Worldwide epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med*. 1999;5:93-99.

Clarenbach CF, Senn O, Sievi NA, et al. Determinants of endothelial function in patients with COPD. *Eur Respir J*. 2013;42(5):1194-204.

Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vasc Med*. 2000;5(1):49-53.

Cornelissen VA, Onkelinx S, Goetschalckx K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation improves endothelial function assessed by flow-mediated dilation but not by pulse amplitude tonometry. *Eur J Prev Cardiol*. 2014;21(1):39-48.

Corretti MC, Plotnick GD, Vogel RA. Technical aspects of evaluating brachial artery endothelium-dependent vasodilatation using high frequency ultra- sound. *Am J Physiol*. 1995;268:H-1397–H-1404.

Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.

Cote CG, Marin JM, Casanova C, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2004 Mar 4;350(10):1005-12.

Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol*. 2006 Jan;16(1):63-70. Epub 2005 Jul

da Silva CA, Ribeiro JP, Canto JC, et al. High-intensity aerobic training improves endothelium-dependent vasodilation in patients with metabolic syndrome and type 2

diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012;95(2):237-45.

Decramer M, Janssens W. Chronic obstructive pulmonary disease and comorbidities. *Lancet Respir Med.* 2013 Mar;1(1):73-83.

Desch S, Sonnabend M, Niebauer J, et al. Effects of physical exercise versus rosiglitazone on endothelial function in coronary artery disease patients with prediabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010 Sep;12(9):825-8

DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, et al. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation.* 2000;102(12):1351-7.

Divo M, Cote C., de Torres JP, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 186(2), p. 155-161

Donner CF, Muir JF. Selection criteria and programmes for pulmonary rehabilitation in COPD patients. Rehabilitation and Chronic Care Scientific Group of the European Respiratory Society. *Eur Respir J.* 1997; 10:744-757.

Early KS, Stewart A, Johannsen N, Lavie CJ, Thomas JR, Welsch M. The Effects of Exercise Training on Brachial Artery Flow-Mediated Dilatation: A Meta-analysis. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2017 Mar;37(2):77-89.

Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, Schreder M, Cekici L, Geyer K, Kohansal R, Burghuber OC. Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Dec 15;178(12):1211-8. doi: 10.1164/rccm.200709-1412OC. Epub 2008 Oct 3.

ERS Task Force, Palange P, Ward SA, Carlsen KH, et al. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J.* 2007 Jan;29(1):185-209.

Eston RG, Williams JG. Reliability of ratings of perceived effort regulation of exercise intensity. *Br J Sports Med.* 1998;22(4):153-5.

European Respiratory monograph. COPD & comorbidity. 201359.

Fabbri L, Caramori G, Beghe B, et al. Chronic obstructive pulmonary disease international guidelines. *Curr Opin Pulm Med.* 1998;4:76-84.

Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J.* 2003 Jun;145(6):943-51.

Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J*. 1977; 1:1645-1648.

Garcia-Aymerich J, Lange P, Benet M, Schnohr P, et al. Regular physical activity reduces hospital admission and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a population based cohort study. *Thorax*. 2006 Sep;61(9):772-8. Epub 2006 May 31.

Gelinas JCG, Lewis NC, Harper MI, Melzer B, Agar G, Rolf JD, Eves ND. Aerobic exercise training does not alter vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Physiol*. 2017, 1-13.

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). National Institute of Health, National Heart Lung, and Blood Institute. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Workshop report. Revision 2017. <http://goldcopd.org>.

Gonzalez AS, Kostine A, Gómez-Flores JR et al. Non-invasive assessment of endothelial function. Intra and inter-observer variability. *Arch Cardiol Mex*. 2006 Oct-Dec;76(4):397-400.

Grazzi G, Mazzoni G, Codeca L. La riabilitazione del soggetto cardiopatico. Riabilitazione e prevenzione cardiologica da Basaglia N. (ed) *Trattato di Medicina Riabilitativa*. Milano ediErmes. 2009.

Greenland P, Alpert JS, Beller GA, et al; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Dec 14;56(25):e50-103.

Harris RA; Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*. 2010;55(5):1075-1085.

Huiart L, Ernst P, Suissa S. Cardiovascular morbidity and mortality in COPD. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2640-6.

Ives SJ, Harris RA, Witman MAH, et al. Vascular dysfunction and chronic obstructive pulmonary disease The role of redox balance. *Hypertension*. 2014 Mar;63(3):459-67.

Joannides R, Haefeli WE, Linder L, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation*. 1995;91:1314–1319. 17.

Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. The St George's Respiratory Questionnaire. *Respir Med.* 1991 Sep;85 Suppl B:25-31; discussion 33-7.

Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen W-H, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J.* 2009, 34: 648–654.

Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017 Sep 18;19(11):42.

Langer D, Hendriks E, Burtin C, et al. A clinical practice guideline for physiotherapists treating patients with chronic obstructive pulmonary disease based on a systematic review of available evidence. *Clin Rehabil.* 2009;23(5):445-62.

Lavrencic A, Salobir BG, Keber I. Physical training improves flow-mediated dilation in patients with the polymetabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(2):551-5.

Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Dec 1;54(23):2129-38.

Linke A, Erbs S, Hambrecht R. Exercise and the coronary circulation-alterations and adaptations in coronary artery disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2006 Jan-Feb;48(4):270-84. Review.

Luk TH, Dai YL, Siu CW, et al. Effect of exercise training on vascular endothelial function in patients with stable coronary artery disease: a randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(4):830-9.

Luscher TF, Vanhoutte PM. The endothelium: modulator of cardiovascular function. Boca Raton, FL: CRC Press: 1-215; 1990.

MacNee W. Pulmonary and systemic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(1):50-60. Review.

Maestu PM, Palange P, Casaburi R, et al. Use of exercise testing in the evaluation of interventional efficacy: an official ERS statement. *European Respiratory Journal.* 2016;47:429-460.

Mannino DM, Thorn D, Swensen A, et al. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J.* 2008 Oct;32(4):962-9.

Mannion TC, Vita JA, Keaney JF Jr, et al. Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and

vasomotor responses. *Vasc Med.* 1998;3:263–267.

McAllister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Dec 15;176(12):1208-14. Epub 2007 Sep 20.

Menzin J, Boulanger L, Marton J, et al. The economic burden of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in a U.S. Medicare population. *Respiratory medicine.* 2008;102(9):1248-1256.

Miller MR, Hankinson J, Brusaco V, et al. Standardization of spirometry. *Eur Respir J.* 2005;26:319-338.

Minet C, Vivodtzev I, Tamsier R, et al. Reduced six-minute walking distance, high fat-free-mass index and hypercapnia are associated with endothelial dysfunction in COPD. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012;183(2):128-34.

Moholdt T, Aamot IL, Granøien I, et al. Aerobic interval training increases peak oxygen uptake more than usual care exercise training in myocardial infarction patients: a randomized controlled study. *Clin Rehabil.* 2012 Jan;26(1):33-44.

Moyna NM, Thompson PD. The effect of physical activity on endothelial function in man. *Acta Physiol Scand.* 2004 Feb;180(2):113-23.

Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet.* 1997;349:1498-1504.

Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002; 346:793-801.

Nelson ME, Rejeski WJ, Blair SN, et al. Physical activity and public health in older adults: recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007;116:1094-105.

Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, et al. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1997;129:111-118.

Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173:1390-1413.

Nici L, ZuWallack RL. Pulmonary rehabilitation: role and advances. *Clinics Review Article.* June 2014, page 279.

Okada S, Hiuge A, Makino H, et al. Effect of exercise intervention on endothelial function and incidence of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *J Atheroscler Thromb.* 2010 Aug 31;17(8):828-33.

Oliviero U, Apuzzi V, Bosso G, Valvano A. Non-invasive assessment of endothelial function: the flow-mediated dilation. *Cardiol Amb.* 2007;2-3:68-75.

Onkelinx S, Cornelissen V, Goetschalckx K, et al. Reproducibility of different methods to measure the endothelial function. *Vasc Med.* 2012 Apr;17(2):79-84.

Ozben B, Eryüksel E, Tanrikulu AM, Papila-Topal N, Celikel T, Başaran Y. Acute exacerbation impairs endothelial function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2010 Jan;38(1):1-7.

Palange P, Onorati P, Manfredi F, Serra P, Carlone S. Ventilatory and metabolic adaptations to walking and cycling in patients with COPD. *Journal of Applied Physiology.* 1 May 2000;88(5):1715-1720.

Pepine CJ. Clinical implications of endothelial dysfunction. *Clin Cardiol.* 1998;21(11):795-9.

Pitta F, Troosters T, Spruit MA, et al. Characteristics of physical activities in daily life in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:972-7.

Playford DA, Watts GF. Special article: non-invasive measurement of endothelial function. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1998;25:640-3.

Remoortel HV, Raste Y, Louvaris Z, et al. Validity of six activity monitors in chronic obstructive disease: a comparison with indirect calorimetry. 2012;7(6)e39198.

Rinder MR, Spina RJ, Ehsani AA. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in older endurance-trained men. *J Appl Physiol.* 2000;88(2):761-6.

Rodriguez-Minguez P, Seigler N, Bass L, et al. Assessments of endothelial function and arterial stiffness are reproducible in patients with COPD. *Int J of COPD.* 2015;10:1977-1986.

Rugarli. *Medina interna sistematica.* Milano, Elsevier. 2010;445-454. Vol.1.

Sandland CJ, Singh SJ, Curcio A, et al. A profile of daily activity in chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil.* 2005;25:181-3.

Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000 Apr 25;101(16):1899-906.

Schiffrin EL. A critical review on the role of the endothelial factors in the pathogenesis of hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2001; 38(2):S3-S6.

Schonhofer B, Ardes P, et al. Evaluation of a movement detector to measure daily activity in patients with chronic lung disease. *Eur Respir J*. 1997; 10:2814-9.

Seligman BG, Polanczyk CA, Santos AS, et al. Intensive practical lifestyle intervention improves endothelial function in metabolic syndrome independent of weight loss: a randomized controlled trial. *Metabolism*. 2011;60(12):1736-40.

Servizio Sanitario Emilia Romagna. L'esercizio fisico come strumento e prevenzione delle malattie croniche: l'esperienza dell'Emilia Romagna nella prescrizione dell'attività fisica. Bologna, marzo 2014.

Shimbo D, Grahame-Clarke C, Miyake Y, et al. The association between endothelial dysfunction and cardiovascular outcomes in a population-based multi-ethnic cohort. *Atherosclerosis*. 2007 May;192(1):197-203. Epub 2006 Jun 8.

Sievi NA, Senn O, Brack T, et al. Impact of comorbidities on physical activity in COPD. *Respirology*. 2015;20(3):413-418.

Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(1):8-11. Review.

Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between lung function and cardiovascular mortality: a population-based study in a systematic review of the literature. *Chest*. 2005 Jun;127(6):1952-9.

Singh S, Morgan MD. Activity monitors can detect brisk walking in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiopulm Rehabil*. 2001;21:143-8.

Sorensen KE, Celermajer DS, Spiegelhalter DJ, et al. Non-invasive measurement of human endothelium dependent arterial responses: accuracy and reproducibility. *Br Heart J*. 1995;74:247-253.

Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2099-107.

Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, et al; ATS/ERS Task Force on Pulmonary Rehabilitation. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: key

concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Oct 15;188(8):e13-64.

Stang P, Lydick E, Silberman C, et al. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest.* 2000;117:354S-359S.

Stone IS, Barnes NC, Petersen SE. Chronic obstructive pulmonary disease: a modifiable risk factor for cardiovascular disease? *Heart.* 2012 Jul;98(14):1055-62. Review.

Takase B, Uehata A, Akima T, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1998;82:1535-9.

Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(1):H2-12.

Tinken TM, Thijssen DH, Hopkins N, Dawson EA, Cable NT, Green DJ. Shear stress mediates endothelial adaptations to exercise training in humans. *Hypertension.* 2010 Feb;55(2):312-8.

Trooster T, Casaburi R, Gosselink R, et al. Pulmonary rehabilitation in chronic obstructive disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:19:38.

Vallance P, Collier J, Moncada S. Effects of endothelium derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989; 2:997-1000.

Vivodtzev I, Tamisier R, Baguet JP, Borel JC, Levy P, Pépin JL. Arterial stiffness in COPD. *Chest.* 2014 Apr;145(4):861-875.

Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis.* 2015 Aug;241(2):507-32.

Vogel RA, Corretti MC, Plotnick GD. A comparison of brachial artery flow-mediated vasodilation using upper and lower arm arterial occlusion in subjects with and without coronary risk factors. *Clin Cardiol.* 2000;23:571-575.

Vogel RA. Measurement of endothelial function by brachial artery flow-mediated vasodilation. *Am J Cardiol.* 2001 Jul 19;88(2A):31E-34E.

Vona M, Codeluppi GM, Iannino T, et al. Effects of different types of exercise training

followed by detraining on endothelium-dependent dilation in patients with recent myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119(12):1601-8.

Walter RE, Wilk JB, Larson MG, et al. Systemic inflammation and COPD: the Framingham Heart Study. *Chest*. 2008 Jan;133(1):19-25.

Ward MM, Javitz HS, Smith WM, et al. Direct medical cost of chronic obstructive pulmonary disease in the U.S.A. *Respir Med*. 2000;94:1123-1129.

Waschki B, Kirsten A, Holz O, et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011 Aug;140(2):331-342.

Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378(9798):1244-1253.

WHO. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. Geneva: World Health Organization. 2009.

Whyte JJ, Laughlin MH. The effects of acute and chronic exercise on the vasculature. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199(4):441-50.

Yohannes AM, Baldwin RC, Connolly M. Mortality predictors in disabling chronic obstructive pulmonary disease in old age. *Age and ageing*. 2002;31(2):137-140.

Appendice 1.

Nota metodologica sul test da sforzo cardiopolmonare.

L'ergospirometro Quark CPET (Cosmed, Roma, Italia) misura la ventilazione polmonare per mezzo del flussimetro costituito da una turbina bidirezionale all'interno della quale una struttura elicoidale mobile ruota sul proprio asse a velocità proporzionale al flusso di aria che la investe; il numero di giri di questa struttura mobile viene letto da un sistema optoelettronico, integrato ed elaborato da un microcomputer che calcola il valore dei flussi e dei volumi.

La percentuale di O₂ nell'espilato viene valutata per mezzo di un analizzatore all'ossido di zirconio (ZrO₂), che sfrutta la conduttività elettrica determinata, a temperatura elevata, dal movimento degli ioni O₂. L'elettrodo, posto tra due camere di misura, di cui una di riferimento e l'altra per il campione in esame, è collegato a un elettrodo poroso di platino conduttore di elettroni. La camera di riferimento è collegata al catodo, quella di misura all'anodo di un circuito di forza elettromotrice. Quando la cella è portata alla temperatura alla quale l'elettrodo solido conduce ioni ossigeno, l'intensità di corrente tra i due elettrodi è proporzionale alla pressione parziale dell'ossigeno.

L'analisi della CO₂ è effettuata per mezzo di un analizzatore a infrarossi. L'analizzatore è costituito da un banco ottico e da una scheda di elaborazione elettronica del segnale. In breve, il sistema è costituito da due fasci di raggi infrarossi che, attraverso due celle contenenti una il gas di riferimento e l'altra quello da analizzare, raggiungono un rilevatore. Il risultato della misurazione è rappresentato dall'attenuazione che subisce la radiazione infrarossa che passa attraverso la camera di misura. Tale attenuazione è proporzionale alla quantità di molecole di gas CO₂ in esse contenuta.

Appendice 2.

Livello di attività fisica e funzione endoteliale del gruppo esercizio (Ex, N=11 soggetti) e del gruppo di controllo (C, N=10 soggetti) all'arruolamento (T0).

Finora sono stati arruolati 21 soggetti: 16 hanno terminato il programma mentre 5 non hanno ancora eseguito tutte le valutazioni previste.

In Tabella 19 sono riportati il livello di attività fisica e la funzione endoteliale dei 21 soggetti arruolati.

Non ci sono differenze significative a T0 fra i due gruppi per: numero di passi, METs medi, diametro di base, FMD e tempo di picco; ANOVA, $p > 0.05$ (Tabella 19).

| | Ex | C | p |
|------------------------|-----------|-----------|----------|
| METs medi/giorno | 1.16±0.16 | 1.26±0.16 | 0.16 |
| Numero di passi/giorno | 5024±2894 | 6534±2702 | 0.23 |
| Diametro base (cm) | 4.0±0.8 | 4.4±0.5 | 0.24 |
| FMD (%) | 3.77±1.13 | 4.50±0.88 | 0.12 |
| Tempo picco (sec) | 58±4 | 60±0 | 0.42 |

Tabella 19. Livello di attività fisica e funzione endoteliale nei due gruppi considerati.

Abbreviazione: MET, equivalente metabolico.

Con questi nuovi dati la differenza nello stile di vita è ridotta e persiste la non significatività fra i due gruppi nel parametro FMD.

Non avendo però a disposizione anche i dati post intervento non possiamo trarre ancora delle conclusioni certe.