



Università degli Studi di Ferrara

DOTTORATO DI RICERCA IN
BIOCHIMICA, BIOLOGIA MOLECOLARE E BIOTECNOLOGIE

CICLO XXIII

COORDINATORE Prof. Francesco Bernardi

Valutazione della funzionalità cardiorespiratoria di soggetti
cardiopatici:
sviluppo di un test sottomassimale e suo impiego nella valutazione
diagnostica e prognostica di 1016 soggetti cardiopatici

Settore Scientifico Disciplinare Bio 10

Dottorando
Dott. **Uliari Simone**

Tutore
Prof. **Bernardi Francesco**

Cotutore
Prof. **Conconi Francesco**

Cotutore
Dr. **Grazzi Giovanni**

Anni 2008/2010

VALUTAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ CARDIORESPIRATORIA DI SOGGETTI CARDIOPATICI: SVILUPPO DI UN TEST SOTTOMASSIMALE E SUO IMPIEGO NELLA VALUTAZIONE DIAGNOSTICA E PROGNOSTICA DI 1016 SOGGETTI CARDIOPATICI

INDICE

| | |
|---|--------|
| ABSTRACT | pag 2 |
| INTRODUZIONE | pag 3 |
| SCOPO DEL DOTTORATO DI RICERCA | pag 14 |
| PARTE 1: SVILUPPO DEL TEST FUNZIONALE SOTTOMASSIMALE PER LA DETERMINAZIONE INDIRETTA DEL VO ₂ MAX | |
| Soggetti e Metodi | pag 15 |
| Risultati | pag 22 |
| Discussione e Conclusione | pag 33 |
| PARTE 2: IL NUOVO TEST DI MARCIA PER LA VALUTAZIONE DIAGNOSTICA E PROGNOSTICA DI SOGGETTI CARDIOPATICI | |
| Soggetti e Metodi | pag 38 |
| Risultati | pag 41 |
| Discussione e Conclusione | pag 49 |
| BIBLIOGRAFIA | pag 51 |

ABSTRACT

Le prove da sforzo sono ampiamente usate nella pratica clinica per valutare la funzionalità circolatoria e respiratoria sia di soggetti normali che di soggetti affetti da patologie, cardiocircolatorie in particolare. Il massimo consumo di Ossigeno ($VO_2\max$), cioè l'utilizzazione di ossigeno ottenuta durante esercizi massimali, è ampiamente riconosciuta come la miglior valutazione funzionale delle capacità cardiocircolatorie.

Durante i 3 anni di dottorato ho partecipato allo sviluppo di un test sottomassimale che permette la determinazione indiretta del massimo consumo di Ossigeno.

Il test sviluppato su 110 soggetti cardiopatici e divisi arbitrariamente in Non Beta Bloccati (n=66) e Beta Bloccati (n=44) sottoposti al test di marcia ed ad un test cardiopolmonare massimale, viene eseguito su un tappeto rotante e consiste nella esecuzione di un Km di marcia percorso a velocità costante e sottomassimale. I dati raccolti (velocità media e frequenza cardiaca tenute durante la prova) e i dati del soggetto in esame (sesso, età, peso, altezza) sono inseriti in un algoritmo: il valore che se ne ottiene, $VO_2\max$ predetto è risultato direttamente correlato con il $VO_2\max$ misurato nel corso di un TCP tra $VO_2\max$ misurato e $VO_2\max$ predetto e non statisticamente diversi ($P=n.s.$) sia per i NBB che per i BB.

Gli algoritmi sono stati applicati a un gruppo di validazione sia per i NBB che per i BB e non sono emerse differenze significative tra i valori di $VO_2\max$ e $VO_2\max_{\text{PRED}}$ ($P=n.s.$) per i due gruppi. Infine è stata fatta una prova di affidabilità che ha confermato la bontà dei valori.

Il test di marcia eseguito da 1016 soggetti cardiopatici afferenti ad un servizio di riabilitazione cardiologica è stato impiegato per lo studio del rapporto tra dati funzionali, ospedalizzazione e sopravvivenza di questi soggetti da cui emerge che i soggetti appartenenti al quartile più alto hanno rischi minori di ospedalizzazione e di morte per tutte le cause rispetto agli altri quartili.

Gli algoritmi ottenuti risultano altamente indicativi e permettono una determinazione indiretta del $VO_2\max$ di soggetti cardiopatici consentendo al clinico valutazioni sulle capacità funzionali dei soggetti riducendo i rischi delle prove massimali.

Abbiamo voluto confermare il valore prognostico del dato verificando se esiste una relazione tra questo e la necessità di ricovero in degenza ordinaria. La suddivisione in quartili della popolazione in esame sulla base del $VO_2\max_{\text{PRED}}$ ha permesso di documentare come il gruppo con i più alti valori di $VO_2\max_{\text{PRED}}$ presentasse un minor rischio di ospedalizzazione per tutte le cause. Lo stesso risultato era confermato dall'*Hazard Ratio*, che evidenzia che l'appartenenza ai meno performanti rappresenta un fattore di rischio per l'ospedalizzazione per tutte le cause.

I nostri risultati confermano quindi che il valore del $VO_2\max_{\text{PRED}}$ a partire dai dati forniti dal 1KTWT è un fattore prognostico predittivo indipendente di riospedalizzazione per soggetti maschi inseriti in un programma di riabilitazione cardiologica.

Stessa cosa dicasi per il rischio di mortalità, appartenere ai gruppi con $VO_2\max_{\text{PRED}}$ porta ad una più lunga aspettativa di vita.

L'allungamento dell'aspettativa di vita dei soggetti che hanno subito un evento cardiovascolare acuto fa sì che programmi di riabilitazione cardiologica debbano farsi carico di un follow-up che può facilmente superare i dieci anni.

INTRODUZIONE

Riabilitazione cardiologica

La Riabilitazione Cardiologica (RC) è definita come “un processo multifattoriale, attivo e dinamico, che ha come fine quello di favorire la stabilità clinica, di ridurre le disabilità conseguenti alla malattia e di supportare il mantenimento e la ripresa di un ruolo attivo nella società, con l’obiettivo di ridurre il rischio di successivi eventi cardiovascolari, di migliorare la qualità della vita e di incidere complessivamente in modo positivo sulla sopravvivenza”⁽¹⁾.

Si tratta di un programma multifattoriale e personalizzato, che considera non solo gli aspetti strettamente clinici, ma anche quelli socio-economici e comportamentali e che richiede attiva partecipazione da parte del paziente. La riabilitazione cardiologica si basa su attente valutazioni mediche, sul controllo dei fattori di rischio cardiovascolare, e sull’assunzione di un sano stile di vita, con corrette abitudini alimentari e una regolare e adeguata attività fisica⁽²⁾.

Tale programma si è dimostrato efficace nel controllo dell’assetto lipidico e glucidico oltre che nella perdita di peso, nel miglioramento della funzione cardiocircolatoria e della capacità di esercizio. Inoltre, sono evidenti gli effetti positivi sulla pressione arteriosa, sulla funzione endoteliale e fibrinolitica, sulla diminuzione dell’incidenza di morte improvvisa e di recidiva di infarto miocardico acuto⁽³⁾.

Proprio per il suo aspetto “multifattoriale” la riabilitazione cardiologica richiede continuità, integrazione, collaborazione tra le diverse figure sanitarie e strutture coinvolte⁽⁴⁾. La presa in carico del paziente prevede che, oltre a definire quelli che sono gli aspetti prettamente clinici (motivo di inserimento nel programma riabilitativo, raccolta anamnestica, fattori di rischio, eventuali comorbilità), si comprendano le esigenze, le problematiche, le preferenze e le aspettative del paziente e dei suoi familiari.

La riabilitazione cardiologica è indicata per diverse patologie cardiovascolari: infarto miocardico acuto, interventi di rivascularizzazione, valvulopatie, trapianto cardiaco, scompenso cardiaco.

Le aree di intervento di questo tipo di riabilitazione sono:

- Il controllo dei fattori di rischio cardiovascolare;
- il reinserimento sociale del paziente;
- il suo adattamento ad una condizione di disabilità e di necessità di terapie prolungate;
- il controllo dei fattori di rischio modificabili mediante l’educazione ad uno stile di vita nuovo e sano (disabitudine al fumo, corretta alimentazione, calo ponderale, adeguata attività fisica)⁽⁶⁾.

Secondo l’American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation(AACVPR)⁽⁵⁾ la riabilitazione cardiologica si articola in tre successive fasi:

fase I: si tratta indicativamente delle prime due settimane a partire dall’evento acuto e nelle quali si assiste il paziente ospedalizzato o in regime di day-hospital; in questo periodo gli sforzi sono volti ad individuare i fattori di rischio del soggetto, a mobilitarlo precocemente, a fornirgli informazioni e norme comportamentali da seguire, e a programmare la successiva fase riabilitativa.

fase II: inizia al termine della I fase e si prolunga per circa sei-otto settimane, nel corso delle quali si esegue una attenta valutazione funzionale e si approfondisce l’indagine di tutti i fattori di rischio. Durante le frequenti visite ambulatoriali si delinea quindi il programma riabilitativo più idoneo, “modellando” sul paziente stesso gli obiettivi, le terapie farmacologiche, l’attività fisica prescritta.

fase III: ha inizio dal secondo-terzo mese dopo l’evento acuto e prosegue a lungo termine.

Nonostante si svolga mediante controlli ambulatoriali inizialmente più frequenti (ogni due o tre mesi) e poi via via meno ravvicinati in base al miglioramento del quadro, è fondamentale che l’adesione del paziente, attiva e motivata, sia costante e continua. Solo così è infatti possibile conseguire e mantenere nel tempo un miglior controllo dei fattori di rischio, la riduzione dell’incidenza di eventi secondari, un miglioramento della funzione cardiocircolatoria e della qualità di vita del paziente.

Capacità di esercizio

Da tempo c'è, in letteratura, unanime accordo nel considerare l'inattività fisica ed uno stile di vita sedentario come importanti fattori di rischio indipendenti e fortemente predittivi per disabilità, morbidità e mortalità^(5,6).

La fitness - o capacità di esercizio- e la risposta cardiovascolare ad esso, in particolare il recupero della frequenza cardiaca⁽⁷⁾, variano in base ad età, sesso e stato di salute, ma mantengono la loro capacità predittiva sulla disabilità futura e sulla mortalità (cardiovascolare e per tutte le cause) sia in soggetti sani o asintomatici, sia in portatori di patologie croniche⁽⁸⁾.

L'attività fisica è parte integrante e fondamentale della riabilitazione cardiologica, poiché aumenta il fitness e riduce i fattori di rischio⁽⁹⁾, determinando una significativa diminuzione della disabilità in questi pazienti⁽¹⁰⁾.

Il parametro più utilizzato per la valutazione della capacità di esercizio fisico è il consumo di ossigeno (VO_2) che rappresenta la quantità di ossigeno utilizzabile dai tessuti in un determinato tempo, e si esprime in ml/min o ml/kg/min.

L' O_2 inspirato viene trasportato ai tessuti, dove viene utilizzato per "bruciare" i substrati energetici, ricavando in tal modo l'energia necessaria alla sintesi dell'ATP. I due substrati utilizzati principalmente nel metabolismo aerobico sono il glucosio, immagazzinato nel glicogeno, e gli acidi grassi. Le proteine sono utilizzate metabolicamente solo quando non è disponibile glicogeno, come nel digiuno prolungato o negli sport di lunga durata in condizioni di inadeguato apporto calorico.

Gli acidi grassi costituiscono l'altro combustibile del metabolismo aerobico, e sono immagazzinati principalmente dal tessuto adiposo, ma anche nelle cellule muscolari.

La sintesi aerobica di ATP avviene all'interno della cellula, e più precisamente nei mitocondri, i quali sono presenti in tutte le cellule nucleate dell'organismo, in quantità proporzionale al loro metabolismo aerobico. I mitocondri sono rivestiti da una membrana esterna, mentre la membrana interna presenta dei ripiegamenti, detti creste mitocodriali.

Le unità di glucosio provenienti dal glicogeno subiscono una parziale degradazione al di fuori del mitocondrio, in un processo denominato glicolisi. In questo processo una molecola di glucosio, a 6 atomi di carbonio, è divisa in due molecole di piruvato, a 3 atomi di carbonio, con la produzione di 2 molecole di ATP. Tale processo può continuare anche in assenza di ossigeno, in quanto il piruvato può essere allontanato dalla reazione attraverso la sua conversione in lattato ad opera della lattato deidrogenasi e diffondere fino a tornare alla circolazione generale. È quanto accade nelle prime fasi degli stati ischemici, negli sforzi intensi ed improvvisi, che non consentono il dispiegarsi degli adattamenti cardiocircolatori necessari per incrementare il trasporto di ossigeno, ed in corso di esercizio massimale, quando il sistema aerobico non è più sufficiente da solo a fornire l'ATP necessario alle elevate quantità di energia richieste. In condizioni di disponibilità di ossigeno, invece, il piruvato è destinato ad entrare nei mitocondri, dove viene convertito in acetato.

La demolizione degli acidi grassi avviene invece all'interno del mitocondrio, dove la loro lunga struttura viene progressivamente accorciata dalla demolizione sequenziale di molecole di acetato. L'acetato così ottenuto dalla demolizione delle riserve glicidiche o dagli acidi grassi, entra a far parte del ciclo di Krebs, insieme di reazioni biochimiche ove molecole a 2 atomi di carbonio (acetato) sono trasformate in anidride carbonica e ioni idrogeno. Alcuni ioni idrogeno si producono anche durante la glicolisi⁽²⁾. L'elettrone derivante dagli ioni idrogeno, legato al NADH, raggiunge la membrana mitocondriale interna e scorre lungo i complessi della catena respiratoria fino ad associarsi ad idrogenioni ed ossigeno per formare una molecola d'acqua⁽¹¹⁾. L'energia liberata da questo processo è utilizzata per spingere i protoni attraverso la membrana mitocondriale dalla matrice allo spazio interno. Conseguentemente, la concentrazione di protoni nello spazio intermembrana diviene superiore a quella presente nella matrice. Questi protoni, in funzione della diversa concentrazione ai due lati della membrana, rientrano nella matrice attraversando obbligatoriamente un enzima specifico, l'ATP-sintetasi. L'energia liberata dal movimento dei protoni secondo gradiente è quindi utilizzata per la sintesi dell'ATP.

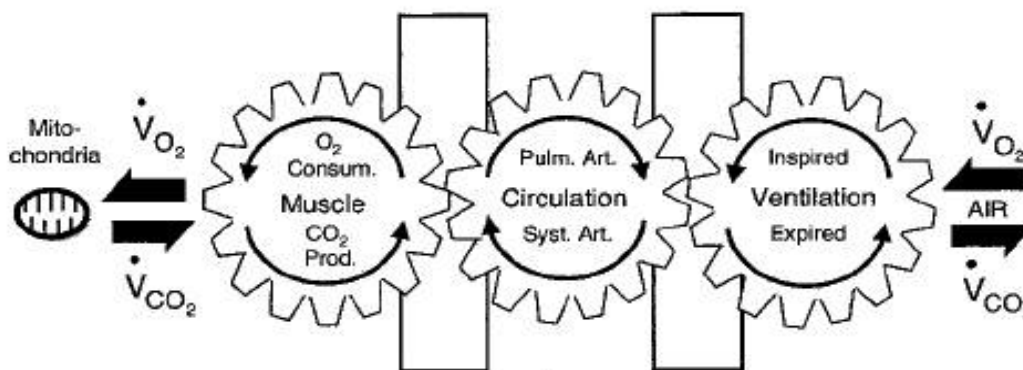
Esiste un rapporto costante tra quantità di ossigeno consumato ed anidride carbonica prodotta per ciascuno dei substrati energetici degradati per mezzo del metabolismo aerobico. Tale rapporto prende il nome di equivalente metabolico (R) e dipende dal rapporto tra nuclei di atomi di carbonio

ed idrogeno di ciascun substrato. Per gli acidi grassi si ha un R pari a 0,7; mentre per i glucidi R è pari ad 1. Ne consegue che, in condizioni stazionarie, dal valore di R è possibile risalire alla proporzione e alla quantità di glucidi ed acidi grassi utilizzati, stimando quindi con esattezza la quantità di energia prodotta dal sistema aerobico. In condizioni di riposo la resintesi di ATP funzionerà a basso regime, per garantire l'energia necessaria alle funzioni metaboliche basali. All'aumentare dell'intensità di esercizio, i muscoli richiederanno quantità di ATP via via crescenti per la loro contrazione, con sempre più rapida degradazione e resintesi di ATP. La massima attivazione del sistema può essere valutata attraverso il consumo di O₂ durante esercizio. L'O₂ rappresenta infatti l'accettore finale degli elettroni che provengono dalla demolizione dei substrati energetici. Secondo il principio di Fick, il VO₂ è determinato dal prodotto della portata cardiaca (Q) per la differenza artero-venosa di ossigeno (O_{2[a-v]}):

$$VO_2 = Q \times O_{2 [a-v]}$$

Al picco dello sforzo, O_{2[a-v]} dipende principalmente dalla concentrazione ematica dell'emoglobina e dalle condizioni patologiche che determinano variazioni della saturazione dell'emoglobina nel sangue arterioso, come le patologie polmonari, gli shunts, l'esposizione a monossido di carbonio. Q dipende essenzialmente dal prodotto della frequenza cardiaca per il volume d'iezione, il quale a sua volta dipende da fattori quali l'integrità dell'apparato valvolare, la contrattilità del miocardio, volume delle camere cardiache, ritorno venoso, resistenza e compliance del sistema arterioso. L'aumento del VO₂ durante l'esercizio massimale riflette quindi l'efficienza della risposta adattativa integrata dell'apparato respiratorio e cardiovascolare allo sforzo e, dunque, la loro riserva funzionale. Nello svolgimento dell'esercizio fisico sono quindi coinvolti diversi organi e apparati, primi tra tutti il sistema cardiocircolatorio e respiratorio. L'incremento della respirazione cellulare che l'esercizio richiede deve essere garantito dalla funzione coordinata del cuore, dell'apparato respiratorio e dei circoli polmonare e periferico, come schematicamente rappresentato dal cosiddetto "diagramma di Wasserman", figura 1.

Figura 1: catena del trasporto dei gas respiratori dall'aria ambiente ai mitocondri, e viceversa⁽¹²⁾.



La possibilità di soddisfare le aumentate richieste metaboliche dell'organismo durante uno sforzo riflette dunque quella che è la riserva funzionale e lo "stato di salute" degli organi coinvolti (12). Si definisce massimo consumo di ossigeno (VO₂max) il valore più elevato di VO₂ raggiunto in una prova incrementale condotta all'esaurimento. Può essere valutato durante lavori che coinvolgano grosse masse muscolari e ad intensità tali da stimolare massimamente il metabolismo aerobico. Le attività comunemente utilizzate sono quindi la corsa su ergometro trasportatore o il cicloergometro. Il VO₂max dipende in parte da fattori genetici, età, sesso, stato di salute, ma è fortemente influenzato e modificato sia dall'allenamento che dalla sua mancanza: è stato infatti recentemente dimostrato come l'inattività fisica riduca progressivamente fino ad annullare nel giro di 3-5 settimane gli effetti positivi dell'esercizio(13).

La determinazione diretta della massima capacità di consumare ossigeno (VO₂max) è largamente impiegata per la valutazione della performance di soggetti sani (in particolare atleti), ma anche di

soggetti con diverse condizioni cliniche, principalmente affetti da patologie croniche dell'apparato cardiovascolare(14). In questi ultimi, la determinazione del VO₂max ha finalità diagnostiche, prognostiche ed anche di valutazione degli effetti dei programmi di attività motoria come strumento terapeutico integrato con i trattamenti tradizionali.

Il VO₂max può essere misurato direttamente mediante analisi dei gas respiratori oppure stimato mediante metodi indiretti⁽¹⁵⁾.

Metodi diretti

La misurazione diretta del VO₂max risulta essere il miglior indicatore di funzionalità cardiocircolatoria⁽¹⁶⁾.

Molti test sono stati messi a punto per la misura del massimo consumo di ossigeno; generalmente si utilizzano test che prevedono un progressivo aumento del carico del lavoro, e terminano quando il soggetto non è più in grado di sostenere lo sforzo. La valutazione con metodi diretti richiede l'analisi dei gas respiratori, basandosi sul principio che le differenze in composizione tra aria inspirata ed espirata e misurati alla bocca, siano in equilibrio con le funzioni cellulari e dunque riflettano il metabolismo energetico del soggetto. Attualmente vengono utilizzate strumentazioni computerizzate costituite da un sistema di campionamento dell'aria inspirata, uno pneumotacografo - o turbina - che misura i flussi inspiratori ed espiratori, analizzatori di ossigeno ed anidride carbonica in grado di misurare le rispettive differenze di concentrazione tra aria ambiente ed espirata. È inoltre possibile misurare l'andamento della pressione sanguigna e della frequenza cardiaca durante il test, così come si può regolare l'intensità di lavoro sull'ergometro. Il sistema computerizzato fornisce dati molto precisi ed in tempo reale. Grazie alla possibilità offerta dai test cardiopolmonari di indagare contemporaneamente le risposte cardiovascolare, ventilatoria e metabolica all'esercizio, questi sono attualmente una delle più economiche metodiche usate in fisiopatologia respiratoria e cardiovascolare. **Errore. Il segnalibro non è definito.** A fronte di una maggior precisione, l'analisi dei gas respiratori presenta, rispetto ai metodi di stima indiretta, alcuni limiti⁽¹⁷⁾: innanzitutto la prova termina per esaurimento, ossia quando il soggetto non si sente più in grado di sostenere lo sforzo. È quindi facilmente intuibile come fattori psichici e motivazionali influenzino la prova; in pazienti non allenati e non preparati a sostenere uno sforzo massimale questo livello di motivazione spesso manca, così che è necessario incoraggiarli costantemente per "spingerli" sino al reale massimo consumo di ossigeno. I test massimali sono più difficilmente eseguibili da soggetti anziani o con disabilità e spesso devono essere interrotti prima del raggiungimento del VO₂max a causa di esaurimento muscolare, limitazioni muscolo-scheletriche, ma anche ansia, angina o aritmie indotte dall'esercizio. Lo sforzo richiesto da questo tipo di protocolli può poi comportare rischi per soggetti affetti da qualche patologia, rendendo necessaria la presenza di personale medico specializzato o impedendone l'esecuzione nelle condizioni riportate in tabella 1. Inoltre, questi protocolli richiedono maggior disponibilità di tempo ed apparecchiature costose. Sono infine meno accettati dai soggetti, poiché prevedono l'utilizzo di maschere o boccagli non sempre ben tollerati, specialmente in ambito clinico.

Tabella 1: controindicazioni al test da sforzo.

| Controindicazioni assolute | Controindicazioni relative |
|--|--|
| IMA recente (2 giorni) | Stenosi di grado severo della arteria coronaria sinistra |
| Angina instabile ad alto rischio | Stenosi valvolare di grado moderato |
| Aritmie non controllate | Tachi/bradi-aritmie |
| Endocardite/miocardite/pericardite acuta | Fibrillazione atriale |
| Stenosi aortica di grado severo | Cardiomiopatia ipertrofica |

Valutazione indiretta: stima del VO₂max

Numerosi sono i test sub-massimali, usati per la stima di VO₂max o semplicemente per stabilire il livello di capacità aerobica individuale⁽¹⁸⁾. Tali protocolli prevedono l'esecuzione di un esercizio sottomassimale o massimale "su campo" oppure in laboratorio, prevedendo in tal caso l'impiego di un tappeto rotante o di un cicloergometro.

Nel corso della valutazione funzionale, si misurano parametri ritenuti strettamente collegati con la qualità indagata⁽¹⁹⁾. Per la misura indiretta del VO₂max, per esempio, si prendono in considerazione i parametri quali età, sesso, peso, altezza, velocità di esecuzione del test, la frequenza cardiaca media etc.

Tali test possono essere suddivisi in:

- massimali, che portano cioè l'individuo ad un livello di intensità lavorativa tale da determinarne l'esaurimento muscolare e quindi l'impossibilità a proseguire ulteriormente l'esercizio;
- sub-massimali, con il livello di intensità lavorativa predeterminato o scelto dal soggetto sulla base delle proprie sensazioni soggettive.

Nonostante dai test massimali emergano previsioni più accurate della capacità aerobica, in alcune situazioni i test sub-massimali possono essere più appropriati. È il caso di test che devono essere applicati su soggetti cardiopatici in riabilitazione, su anziani fragili o quando si presenti la necessità di eseguire il test su un gruppo vasto di persone⁽²⁰⁾. Inoltre i test sub-massimali vengono usati per definire la limitazione funzionale, costruire programmi di allenamento appropriato, valutare gli effetti dei farmaci ed esaminare gli effetti del recupero e il programma di attività motoria in atto⁽²¹⁾. I test di marcia, ovvero i protocolli che impiegano il cammino come modalità di esercizio, si sono rivelati particolarmente adatti per valutare la capacità di esercizio nella popolazione generale⁽²²⁾, questo perché la modalità di esercizio proposta è quella più comunemente impiegata dai soggetti che non svolgono né attività sportive agonistiche né ludico-ricreative. La revisione della letteratura disponibile ha dimostrato che sono stati sviluppati molti test di questo tipo sulla popolazione sana, e su adulti e bambini sovrappeso, mentre assai scarsi sono i dati riferiti a popolazioni di cardiopatici.

Riportiamo qui i più significativi :

6 min Walking Test: consiste nel camminare per 6 minuti alla massima velocità possibile. Ai pazienti è consentito di fermarsi e riposarsi. È probabilmente il test più utilizzato in clinica, in quanto rappresenta una rapida misura dello stato funzionale di soggetti affetti da comorbidità multiple⁽²³⁾. Alcune evidenze suggeriscono che esso correli più con la capacità di controllo neuromuscolare degli arti inferiori che con la massima capacità di consumare ossigeno⁽²⁴⁾. La sua applicazione su un gruppo di 264 soggetti cardiopatici con scompenso cardiaco avanzato⁽²⁵⁾ ha mostrato una debole correlazione con il VO₂max ($R^2=0,28$) e, a differenza della misurazione diretta del VO₂max, non è stato in grado di predire la sopravvivenza in questi pazienti.

12 min Run Test: descritto da Cooper nel 1968⁽²⁶⁾ è forse il test indiretto di stima del VO₂max più utilizzato dai preparatori atletici di tutto il mondo. Esso è stato sviluppato su 115 soldati americani di età compresa fra 17 e 52 anni, in cui si è ottenuta una correlazione tra distanza percorsa alla massima velocità possibile e il VO₂max ($R = 0.90$). Interessanti i lavori nei quali la valutazione era eseguita sui test di cammino, di corsa, test di Cooper, test con scatto progressivo per determinare quale dei 4 test proposti fosse il migliore nella predizione di VO₂max. In tale studio il test di Cooper ha confermato di fornire il modello predittivo migliore⁽²⁷⁾.

Rockport Test: consiste in un test di cammino su pista, sulla distanza di un miglio, da percorrere camminando alla massima velocità possibile. È stato sviluppato su 343 soggetti sani di entrambi i sessi, di età compresa tra i 30 ed i 59 anni. Le variabili considerate erano il tempo per completare il

test, la frequenza cardiaca dopo l'esecuzione del test, l'età, il sesso e il BMI (Body Mass Index ovvero Indice di Massa Corporea). Lo studio di cross-validazione ha dimostrato una buona correlazione tra il massimo consumo di ossigeno predetto sulla base del Rockport Test ed il VO_2max misurato attraverso un test da sforzo massimale condotto all'esaurimento ($R=0,93$, SEE 0,33 l/min). Gli autori hanno inoltre dimostrato una buona correlazione tra VO_2max predetto e misurato anche suddividendo il gruppo di validazione per decenni di età e per sesso. Questo test è stato successivamente validato in numerose occasioni usando diverse popolazioni, con risultati generalmente buoni ($R=0,68-0,91$, SEE 3,17-6,26 ml/kg/min)⁽²⁸⁾. Tuttavia, il Rockport test ha mostrato di possedere uno scarso valore predittivo del VO_2max , quando applicato su popolazioni di giovani con ritardo mentale⁽²⁹⁾, e di presentare una scarsa correlazione, nonché di sovrastimare il VO_2max , in una popolazione di giovani studenti del college ($R=0,39-0,59$ per maschi e femmine rispettivamente), per cui è stato sviluppato un protocollo adatto alla predizione del VO_2max in popolazioni più giovani⁽³⁰⁾.

È stato fatto un tentativo di applicare la medesima equazione sviluppata per il Rockport test per l'impiego su tappeto rotante. Il primo studio⁽³¹⁾ sembrava dare risultati incoraggianti: l'equazione predittiva, applicata ad un protocollo su tappeto rotante, sembrava fornire valori di VO_2max predetto altamente correlati al VO_2max ($R=0,91$, errore totale = 5,26 ml/kg/min). Successivamente l'applicazione del Rockport test su tappeto rotante venne criticata: nel loro lavoro, gli autori non avevano fornito misure di appropriatezza per il loro modello di regressione, come un'analisi delle caratteristiche dei residui generati dal modello. Nel 2002 Pober e collaboratori verificarono l'applicabilità del Rockport test su tappeto rotante ad una popolazione costituita da 304 soggetti adulti (154 maschi e 150 femmine), sani, di età compresa fra 40 e 79 anni (media 58 anni), ottenendo una correlazione di $R = 0,80$ (SEE 7,7 ml/kg/min)⁽¹⁷⁾. Il valore medio dei residui risultava tuttavia pari a 6,2 ml/kg/min, e la distribuzione dei residui non appariva normale. Pober et al. proposero quindi un nuovo algoritmo, sviluppato su un sottogruppo della popolazione esaminata, che includeva, oltre alle variabili considerate dal protocollo di Rockport, anche una misura dell'attività fisica svolta, auto-valutata dai soggetti in studio. Una volta sviluppato il protocollo, la cross-validazione, effettuata sui rimanenti soggetti, mostrò una miglior correlazione ($R=0,87$; SEE=4,7). Inoltre fu possibile dimostrare una distribuzione normale dei residui, la cui media era di 0,96 ml/kg.

2 Km Walking Test: consiste nel percorrere due chilometri. Ai soggetti veniva richiesto di camminare alla velocità più elevata possibile, senza compromettere la propria salute. È stato sviluppato da Laukkanen et al.⁽³²⁾ per effettuare uno screening del VO_2max su soggetti sani. È stato sviluppato su un gruppo di 64 soggetti (35 maschi e 29 femmine di età compresa tra 20 e 65 anni). La validità di questo test per la predizione di VO_2max è stata confermata in soggetti adulti obesi⁽³³⁾ in uno studio in cui hanno partecipato 32 maschi e 45 femmine (età compresa fra 20 - 60 anni, e con BMI da 27 a 40 kg/m²) e negli adulti molto e moderatamente allenati (35 maschi e 32 femmine, di età compresa fra 35 e 45 anni)⁽³⁴⁾. I coefficienti di correlazione ottenuti negli studi erano: 0,81 per i maschi e 0,85 per le femmine nello studio con gli adulti sani; 0,77 e 0,75 in uomini e donne rispettivamente nello studio su persone in sovrappeso, confermando che questo protocollo può essere ragionevolmente impiegato per la stima del VO_2max in soggetti adulti in sovrappeso. Infine, nello studio in cui si volle verificare l'impatto del livello di allenamento svolto dai soggetti esaminati (da moderatamente ad altamente allenati) sulla capacità predittiva del VO_2max , la correlazione ottenuta fra VO_2max predetto e misurato fu di $R = 0,55$; 0,79 e 0,60 rispettivamente per soggetti femmine e maschi moderatamente allenati e maschi molto allenati.

Single-Stage Submaximal Treadmill Walking Test (SSTWT): è stato sviluppato da Ebbeling et al⁽³⁵⁾. È un test che può essere usato da soggetti di età diversa e diversi livelli di fitness. È stato sviluppato su un gruppo di 139 volontari in assenza di patologie (67 maschi e 72 femmine) di età compresa tra 20 e 59 anni. I soggetti erano presi a caso e inseriti nel gruppo di validazione ($n=117$) e nel gruppo di cross-validazione ($n=22$). I soggetti camminarono sul tappeto rotante ad una velocità costante compresa nell'intervallo da 2,0 a 4,5 miglia per ora ad una pendenza di 0%, 5% e 10% con stadi di durata di 4 minuti. Successivamente veniva eseguito un test massimale. L'equazione di regressione usata per stimare il VO_2max si basava sui risultati ottenuti dal gruppo di validazione dal

stadio di 4 min a pendenza 5% ($R=0,96$) e con la correlazione multipla di $R=0,86$.

20 Meter Shuttle Test: The 20-Meter Shuttle test (20-MST)^(36, 37) valuta la massima capacità aerobica. Questo test è stato sviluppato per ragazzi, adulti e atleti che praticano sport nei quali sono richieste variazioni continue di intensità e durata dell'attività svolte (i.e. ad impegno aerobico-anaerobico alternato). Ogni soggetto deve correre tra due linee, distanziate di 20 metri, a velocità data da un segnale sonoro registrato su una cassetta. La velocità di partenza è di $8,5 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$, e la frequenza del segnale viene aumentata di $0,5 \text{ km}\cdot\text{h}^{-1}$ ogni minuto. Per stimare il VO_2max viene considerato l'ultimo stadio che il soggetto riesce a completare. Leger e Lambert⁽³⁸⁾ hanno trovato che la massima velocità aerobica sostenuta per 2 minuti, poteva predire il VO_2max , con la correlazione R di $0,84$ ($\text{SEE}=10,5\%$). L'equazione di regressione è stata sviluppata su un gruppo di 188 ragazzi e ragazze di età compresa tra 8 e 19 anni⁽¹⁸⁾.

Self-Paced Walking Test (SPWT)⁽³⁹⁾. Test sviluppato per persone anziane e fragili. Consiste nel camminare a 3 velocità diverse in un corridoio lungo 250 metri. Si possono valutare diverse risposte all'esercizio come: velocità, tempo, frequenza del passo, lunghezza del passo, frequenza cardiaca ed il VO_2max stimato. Il test è stato sviluppato su 24 soggetti di età compresa tra 64 e 66 anni. 10 studenti attivi di età compresa tra 19 e 21 anni servirono come gruppo di comparazione. Tutti i soggetti eseguirono il SPWT ed il test su cicloergometro progressivo. Solo 17 anziani riuscirono a completare il test su cicloergometro, nonostante tutti avessero completato il SPWT ($R=0,79$).

12 Minute walk test, introdotto da McGavin e i colleghi⁽⁴⁰⁾ per valutare la distanza coperta in 12 minuti da pazienti con bronchite cronica. Viene misurata la distanza percorsa in 12 minuti; ai pazienti è consentito di fermarsi e riposarsi. La correlazione tra la distanza coperta e il VO_2max è risultata essere: $R=0,52$. Questo test è la modifica del 12MRT descritto da Cooper⁽⁴¹⁾.

Negli ultimi anni si sono inoltre sviluppati protocolli per predire il VO_2max a partire dal consumo di ossigeno misurato durante un test graduale basato sulla "rating of perceived exertion" (RPE)⁽⁴²⁾.

La scala RPE - o scala di Borg dal nome del suo ideatore, Gunnar Borg, che intorno agli anni '50 introdusse per primo il concetto di percezione dello sforzo - viene abitualmente impiegata per valutare la percezione soggettiva dello sforzo in relazione all'intensità dello sforzo eseguito. Borg mise a punto due diverse scale: l'RPE (Ratings of Perceived Exertion) e la CR10 (Category Ratio anchored at the number 10). Per la RPE, 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 ad una frequenza cardiaca di 200 bpm. La scala di Borg è un semplice metodo per valutare la percezione dello sforzo ed è utilizzata sia in campo tecnico-sportivo⁽⁴³⁾ che educativo-preventivo-rieducativo. Ai fini di una corretta applicazione di questo metodo è determinante spiegare accuratamente, prima di ogni prova, il significato e le modalità di raccolta delle informazioni. La misurazione del VO_2 , durante test sub-massimale ad intensità corrispondenti a determinati livelli della scala di Borg, si è dimostrata in grado di predire, da sola o in associazione alla percentuale della frequenza cardiaca massima teorica, il VO_2max con buona approssimazione (R da $0,79$ a $0,99$). Questo è risultato valido sia negli uomini che nella donne, tanto attivi che sedentari⁽⁴⁴⁾. I test sono eseguiti al cicloergometro e prevedono fasi di due o quattro minuti di esercizio ad intensità crescente e corrispondente a valori prefissati della scala di Borg. La relazione lineare tra VO_2 misurato ed RPE che si individua per ogni soggetto viene utilizzata per predire il consumo di ossigeno durante uno sforzo massimale ($\text{RPE} = 20/20$)⁽⁴⁵⁾.

Nonostante questo metodo risulti valido sia per allenati che sedentari, gli studi includevano solamente soggetti giovani e sani. Inoltre questi test richiedono la misurazione diretta del VO_2 e non presentano quindi vantaggi rispetto al TCP per quanto concerne l'uso di maschere o boccagli. I metodi indiretti presentano, rispetto al test cardiopolmonare, una maggior applicabilità in ambito clinico, essendo eseguibili in modo sicuro anche dalla maggior parte delle persone anziane e "fragili"; possono quindi essere utilizzati per misurare l'impatto di varie patologie (incluse malattie cardiovascolari, polmonari, artrite, diabete, decadimento cognitivo, depressione) sulla resistenza e la tolleranza allo sforzo. Nonostante forniscano parametri funzionali (cardiocircolatori, respiratori e metabolici) utili per una valutazione della funzione cardiovascolare e della prognosi⁽⁴⁶⁾, il loro valore predittivo del VO_2max non è dimostrato in soggetti con queste caratteristiche. I test sopra descritti

sono stati infatti validati su persone più giovani e sane.

Esistono comunque studi per la applicazione di questo tipo di protocolli a scopo diagnostico e prognostico in pazienti più anziani e/o affetti da differenti patologie^{Errore. Il segnalibro non è definito.,47)} ed in alcuni casi si è evidenziato come in questi casi perdano la capacità di predire il VO₂max dimostrata invece negli altri gruppi di studio.

Tabella 2: studi di ripetibilità sui test sottomassimali a carico costante descritti in letteratura. Sintesi.

| Protocollo | Rif. Bibliografico | Soggetti | Età (anni) | R |
|--|---------------------------|---|-------------------|--------------|
| <u>Single stage treadmill walking test:</u> 4 minuti di riscaldamento in piano ad una velocità corrispondente al 70-80% della FCMT, poi 4 minuti alla stessa velocità ma al 5% di pendenza. | Ebbeling et al. | Maschi: 67 Femmine:72 | 20-59 | 0,92 0,95 |
| <u>Single stage treadmill walking or jogging test:</u> Cammino/corsa in piano ad una velocità corrispondente al 70-80% del VO ₂ max teorico. | Latin RW | Maschi: 28 Femmine:25 | n.d. | 0,82 0,86 |
| <u>Rockport one-mile walk test:</u> Camminare un miglio ad una andatura la più veloce possibile | Kline GM et al. | Maschi: 165 Femmine:178 | 30-69 | 0,92 0,93 |
| <u>Test di Cooper:</u> Camminare/correre il più veloce possibile per un tempo di 12 minuti | Cooper K | Maschi: 47 | 17-54 | 0,87 |
| <u>UKK 2 km walking test:</u> Camminare “il più veloce possibile senza mettere a rischio la propria salute” su un percorso di 2 km. | Oja P | Sedentari: 64 Sovrappeso: 87 Moderatamente attivi: 67 Molto attivi: 44 | 20-65 | 0,66-0,76 |
| <u>Six-minutes walking test:</u> Percorrere la massima distanza possibile in 6 minuti. | Lucas et al. | Cardiopatici: 264 | n. d. | 0,53 |
| <u>One-mile treadmill walk test:</u> Camminare per un miglio ad una velocità sostenibile per 15-20 minuti, dopo un riscaldamento di 5 minuti. | Pober D.M. et al. | Maschi: 154 Femmine: 150 | 40-79 anni | 0,87 |

Tabella 3: ripetibilità dei metodi indiretti per la stima del VO₂max descritti in letteratura (sintesi)

| Protocollo | Rif. Bibliografico | Soggetti | Ripetibilità |
|--|---------------------------------------|--|---|
| <u>Six-minute walking test</u> : Percorrere la massima distanza possibile in 6 minuti | Demers et al. Janice J Jeng et al. | 768 cardiopatici | ICC= 0,90 ICC = 0,96 |
| <u>Rockport one-mile walk test</u> : Camminare un miglio ad una andatura la più veloce possibile | Allyn Byars et al. | Maschi 24 Femmine 37 | ICC = 0,92 |
| <u>12 minute walking test</u> : Camminare il più veloce possibile per un tempo di 12 minuti | Masaki Nakagaichi et al. | 42 Sogg. (44,9 ± 15,7 anni), 17 cardiopatici (57,0 ± 9,6 anni) | ICC = 0,98 |
| <u>2 minute walking test</u> : Percorrere la massima distanza possibile in 2 minuti. | Amy S.Y et al. | 47 BPCO | ICC = 0,99 |
| <u>20 Meter Shuttle test</u> (20-MST): I soggetti devono correre tra due linee, distanza tra le linee (20 metri) a velocità data da un segnale. La velocità di partenza è di 8,5 km·h ⁻¹ , e la frequenza del segnale viene aumentata di 0,5 km·h ⁻¹ ogni minuto. | Leger LA et al. | 188 ragazzi/e sani (8-19 anni) | ICC = 0,89 |
| <u>Self-Paced Walking Test</u> (SPWT): Consiste nel camminare a 3 velocità diverse in un corridoio (ie,250 m) | Bassey EJ et al. | 24 sogg. (64-66 anni), 10ragazzi (gruppo di comparazione, 19-21 anni) | Variabilità: ±5,2%, veloce ±4,7% ±11%, lenta |
| <u>Single-Stage Submaximal Treadmill Walking Test</u> (SSTWT): Camminare su tappeto rotante a velocità costante nel intervallo tra 2,0 a 4,5 miglia a 0%, 5% e 10% di pendenza, ogni stadio dura 4 minuti. | Lucas Ebbeling et al | 139 sogg. sani, 67 maschi, 72 femmine (20-59 anni) | ICC= 0,96 |

Capacità di esercizio e sopravvivenza

Un requisito fondamentale per molte delle attività quotidiane è l'abilità di compiere lavoro prevalentemente aerobico. Queste attività richiedono lo sforzo integrato di cuore, polmoni, circolazione, sistema nervoso e muscolo-scheletrico; la valutazione della capacità di esercizio aerobico (VO₂max) è quindi in grado di fornire importanti informazioni diagnostiche e prognostiche in un'ampia varietà di condizioni cliniche⁽⁴⁸⁾.

Sembra ormai evidente l'esistenza di una relazione di tipo dose-risposta tra capacità di esercizio e mortalità^(24, 49): il rischio relativo aumenta significativamente al diminuire della fitness⁽⁵⁰⁾, mentre un più alto livello di attività fisica sembra ritardare la mortalità per tutte le cause ed in particolare per patologia cardiovascolare e neoplastica. **Errore. Il segnalibro non è definito.**

A partire da queste osservazioni, negli ultimi anni si sono sviluppati diversi studi per verificare l'attendibilità della variabile "capacità di esercizio" come fattore predittivo della sopravvivenza. Una maggior attività fisica regolare ed una maggiore fitness cardiorespiratoria si associano ad una diminuzione del rischio di malattia coronarica^(51, 52). Per contro, una scarsa capacità di esercizio costituisce un fattore di rischio indipendente predittivo della sopravvivenza in pazienti cardiopatici al pari dell'uso di digitale, storia di scompenso cardiaco congestizio, segni elettrocardiografici di ischemia miocardica durante l'esercizio⁽⁵³⁾.

I test di valutazione funzionale sono strumenti utili per la valutazione a lungo termine della sopravvivenza in soggetti cardiopatici⁽⁵⁴⁾; non solo il carico di lavoro raggiunto in test massimali è correlato al rischio di eventi cardiovascolari e con la mortalità totale⁽⁵⁵⁾, ma anche una migliore performance durante test sub-massimali come il 6MWT è associata ad una diminuita probabilità di andare incontro a morte, ospedalizzazione e scompenso cardiaco congestizio⁽⁵⁶⁾.

La performance durante un test di cammino su lunga distanza è stata valutata come fattore prognostico in un

ampio campione della popolazione che includeva soggetti con caratteristiche differenti in uno studio condotto da Newmann e coll.; l'analisi della mortalità durante un follow-up medio di 4,9 anni ha evidenziato che in soggetti sia sani che affetti da qualche patologia, esisteva una forte corrispondenza tra una maggior difficoltà nel completare il walking test ed un rischio di mortalità superiore, una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari ed un più alto rischio di sviluppare disabilità. I soggetti venivano invitati a percorrere 400 metri camminando al ritmo più sostenuto che fossero in grado di mantenere, ed erano successivamente suddivisi in quartili in base alla performance del walking test. L'inabilità a completare il test si associava ad un aumentato rischio di mortalità e ad una maggiore incidenza di eventi cardiovascolari, limitazioni funzionali e disabilità. Tra coloro che erano stati in grado di completare il test di cammino, la performance risultava un fattore predittivo indipendente dell'outcome di questi soggetti: dopo aggiustamento dei risultati per i fattori di confondimento individuati, ogni minuto in più impiegato nella percorrenza dei 400 metri si associava ad un aumento nel rischio di mortalità (29%), di eventi cardiovascolari (20%) e di disabilità (52%), confermando la già ben nota relazione tra fitness e rischio di mortalità⁽⁵⁷⁾. Questo risultava valido sia in soggetti giovani che in soggetti anziani, nei quali una ridotta capacità di esercizio probabilmente preannuncia la franca disabilità derivante dal processo di invecchiamento e/o dalla presenza di patologie croniche o di comorbilità.

Recenti studi hanno inoltre dimostrato che esiste una significativa differenza della sopravvivenza tra soggetti con differenti livelli di fitness, sia che questa sia espressa in senso assoluto, sia che questa sia espressa come percentuale della teorica per età e sesso e che un suo incremento (possibile con l'allenamento) determina importanti benefici.

Il rischio di mortalità nei sedentari può essere fino a cinque volte maggiore rispetto a quello di soggetti fisicamente attivi⁽⁵⁸⁾ e l'incremento di 1 MET (3.5 ml/kg/min) nel massimo consumo di ossigeno si associa ad un aumento della sopravvivenza⁽⁵⁹⁾ in uomini e donne⁽⁶⁰⁾ sia normopeso che obesi⁽⁶¹⁾, sia giovani che anziani.

Risulta quindi che la capacità di esercizio è di per sé un fattore predittivo indipendente di mortalità cardiovascolare e per tutte le cause al pari di fumo, alterazioni elettrocardiografiche, patologie croniche⁽⁶²⁾. Ciò assume importante significato pratico-clinico in quanto la fitness rappresenta un fattore di rischio modificabile con l'allenamento, e ad un suo incremento si associa una diminuzione del tasso di mortalità⁽⁶³⁾.

Uno studio⁽⁵⁾ condotto su 9777 uomini ha valutato gli effetti del cambiamento della fitness sulla mortalità per cause cardiovascolari e per tutte le cause; si è dimostrato che i soggetti che passavano dalla condizione di unfit a quella di fit presentavano un rischio di mortalità diminuita del 44% rispetto a coloro che non modificavano il proprio livello di capacità di esercizio; crescenti evidenze dimostrano che una attività fisica regolare di intensità moderata è in grado di ridurre la mortalità cardiovascolare in uomini e donne di differenti età⁽⁶⁴⁾. Questi dati confermano la necessità di aumentare l'attività fisica e la capacità di esercizio per ridurre il tasso di mortalità nei pazienti poco allenati⁽⁶⁵⁾.

Inoltre l'allenamento e l'incremento del $VO_2\max$ si associano con numerose variabili che potrebbero contribuire all'effetto cardioprotettivo dell'esercizio. **Errore. Il segnalibro non è definito.**, essendo questo in grado di agire su numerosi aspetti patogenetici della malattia cardiovascolare ed assumendo quindi un importante ruolo come terapia adiuvante nel controllo di fattori di rischio modificabili⁽⁶⁵⁾. L'attività fisica riduce il rischio di malattia coronarica attraverso diversi meccanismi metabolici e fisiologici⁽⁶⁶⁾. Essa ritarda il processo aterogenetico attraverso l'aumento del colesterolo HDL e la riduzione di quello LDL⁽⁶⁷⁾ e dei trigliceridi, favorisce l'instaurarsi di circoli collaterali⁽⁶⁸⁾, riduce il rischio di ischemia aumentando l'efficienza della pompa cardiaca, limita il pericolo di trombosi ritardando l'attivazione e l'aggregazione piastrinica⁽⁶⁹⁾. L'esercizio è inoltre in grado di prevenire o ridurre l'ipertensione⁽⁷⁰⁾, aumentare la tolleranza glucidica, ridurre il rischio di aritmie fatali attraverso la riduzione della sensibilità miocardica alle catecolamine e l'aumento dell'attività parasimpatica⁽⁷¹⁾.

Se per raggiungere il massimo dei benefici può essere necessaria un'attività fisica di intensità elevata, esistono chiare evidenze che anche un regolare esercizio di intensità moderata è in grado di ridurre sensibilmente il rischio di malattia coronarica⁽⁷²⁾.

SCOPO DEL DOTTORATO DI RICERCA

Gli scopi del Dottorato di Ricerca sono stati quelli di:

1. Sviluppare degli algoritmi utili per la determinazione del $VO_2\text{max}$ mediante l'utilizzo di un test di marcia sottomassimale di 1 km al tappeto rotante su una popolazione di soggetti cardiopatici afferenti a un servizio di riabilitazione cardiologica;
2. Verificare la validità e la ripetibilità delle equazioni predittive ottenute applicandole ad un diverso campione di soggetti estratti dalla stessa popolazione;
3. Verificare se i dati ottenuti possano avere valore prognostico su un'ampia popolazione di soggetti che entrano a far parte di un programma di riabilitazione cardiologica in merito a ospedalizzazione e mortalità per tutte le cause.

PARTE 1

SVILUPPO DEL TEST FUNZIONALE SOTTOMASSIMALE PER LA DETERMINAZIONE INDIRETTA DEL VO₂max

SOGGETTI E METODI

Soggetti

Tutti i soggetti sono inclusi nel programma di riabilitazione cardiologica in svolgimento presso il Centro Studi Biomedici Applicati allo Sport, sede del Modulo Dipartimentale di Attività Motoria per Patologie Sensibili all' Esercizio Fisico dell' Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Anna " di Ferrara. È stato criterio di inclusione nello studio la capacità di eseguire un test di marcia di 1 Km a carico costante, alla velocità di almeno 3 km/h. I soggetti partecipanti allo studio assumevano i farmaci necessari al trattamento delle patologie cardiocircolatorie di cui erano portatori. Prima di ogni test la terapia assunta da ciascun paziente è stata indagata tramite intervista e consultazione della documentazione medica e riportata nel database. Ogni test è stato eseguito in terapia.

Sono stati considerati separatamente due gruppi omogenei:

- **Gruppo di sviluppo:** costituito da 110 soggetti maschi, è stato utilizzato per lo studio di sviluppo delle equazioni predittive del VO₂max
- **Gruppo di validazione:** costituito da 21 soggetti maschi, estratti dalla stessa popolazione, è stato usato per lo studio di validazione e ripetibilità degli indici precedentemente ottenuti.

I due gruppi sono stati a loro volta arbitrariamente suddivisi in due gruppi sulla base della terapia farmacologica assunta, distinguendo così un gruppo di *soggetti in terapia beta-bloccante (BB)* ed un gruppo *non in terapia beta-bloccante (NBB)*, in considerazione dell'impatto dei farmaci antagonisti dei recettori beta-adrenergici sulla risposta fisiologica all'esercizio.

Gruppo di sviluppo

Lo studio di sviluppo ha coinvolto 110 soggetti maschi, con prevalenza di cardiopatia ischemica cronica. In tabella 4 sono riportate le caratteristiche dei soggetti, suddivisi in *BB* ed *NBB*.

Tabella 4: Caratteristiche antropometriche dei soggetti appartenenti al gruppo di sviluppo

| | <i>NBB</i> | | <i>BB</i> | |
|-------------------------------|------------|-------|-----------|-------|
| | Media | D. St | Media | D. St |
| Età (anni) | 65 | 10 | 65 | 9,5 |
| Peso (kg) | 82,8 | 11,4 | 84 | 13 |
| Altezza (cm) | 172 | 6,3 | 172 | 6 |
| BMI (kg/m²) | 27,9 | 4,1 | 28,6 | 3,9 |
| FE % | 56 | 9 | 58 | 9 |

Nelle seguenti tabelle 5, 6 sono esposte le caratteristiche cliniche e la terapia farmacologica seguita dai pazienti specificandone sia il numero che la percentuale.

Tabella 5: Caratteristiche cliniche dei soggetti *BB* e *NBB*

| Patologia | <i>NBB</i> | | <i>BB</i> | |
|---------------------------------------|--------------------|------|--------------------|------|
| | numero soggetti | % | numero soggetti | % |
| IMA (Infarto Miocardico Acuto) | 3 | 6.8 | 5 | 7.6 |
| IMA rivascolarizzato | 19 | 43.2 | 30 | 45.5 |
| Rivascolarizzazione senza IMA | 15 | 34.1 | 27 | 40.9 |
| Altro | 11 | 25 | 8 | 12.1 |
| Familiarità | 18 | 40.9 | 34 | 4.5 |
| Ipertensione | 23 | 52.3 | 42 | 63.6 |
| Dislipidemia | 28 | 63.6 | 41 | 62.1 |
| Fumo | 2 | 4.5 | 1 | 1.5 |
| Fumo (ex) | 26 | 59.1 | 40 | 60.6 |
| Diabete | 5 | 11.4 | 8 | 12.1 |
| Obesità (BMI > 30) | 12 | 27.3 | 24 | 36.9 |

Tabella 6: Farmaci assunti dai soggetti *BB* e *NBB*

| Classe | <i>NBB</i> | | <i>BB</i> | |
|--|------------|------|-----------|------------|
| | Num. Sogg. | % | | Num. Sogg. |
| Ca antagonisti non bradicardizzanti | 7 | 15.9 | 7 | 10.6 |
| Ca antagonisti bradicardizzanti | 7 | 15.9 | 0 | 0 |
| Nitrati | 6 | 13.6 | 5 | 7.6 |
| Alfa1 litici | 3 | 6.8 | 6 | 9.1 |
| Ipocolesterolemizzanti | 33 | 75 | 55 | 83.3 |
| Omega 3 | 3 | 6.8 | 12 | 18.2 |
| Metformina | 3 | 6.8 | 9 | 13.6 |
| Ipoglicemizzanti | 3 | 6.8 | 4 | 6.1 |
| ACE inibitori | 23 | 52.3 | 40 | 60.6 |
| Antagonisti AT II | 7 | 15.9 | 13 | 19.7 |
| Diuretici dell'ansa | 3 | 6.8 | 4 | 6.1 |
| Risparmiatori di Potassio | 3 | 6.8 | 2 | 3 |
| Antiaggreganti | 42 | 95.5 | 56 | 84.8 |
| Anticoagulanti | 3 | 6.8 | 5 | 7.6 |
| Insulina | 2 | 4.5 | 0 | 0 |

Gruppo di validazione

Hanno partecipato agli studi di validazione e di ripetibilità 21 soggetti maschi, clinicamente stabili, di età compresa tra 46 e 82 anni, di cui 10 *NBB* e 11 *BB*, alti in media 172 (7) e 171 (7) cm e di età media 65 (9) e 70 (10) anni rispettivamente (tabelle 7 e 8). I soggetti del gruppo di validazione hanno ripetuto le prove dopo circa 10 giorni (9 ± 3) per lo studio di affidabilità.

Tabella 7: Caratteristiche dei soggetti impiegati nello studio di validazione e ripetibilità

| | <i>NBB</i> (n=10) | | <i>BB</i> (n=11) | |
|--------------------------|-------------------|-------|------------------|-------|
| | Media | D. St | Media | D. St |
| Età (anni) | 65 | 9 | 70 | 10 |
| Peso (kg) | 84 | 16 | 80 | 12 |
| Altezza (cm) | 172 | 7 | 171 | 7 |
| BMI (kg/m ²) | 28 | 4 | 28 | 3 |
| FE % | 55 | 11 | 56 | 13 |

I soggetti esaminati si caratterizzavano per essere prevalentemente portatori di cardiopatia ischemica cronica, talora sottoposti a trattamenti di rivascolarizzazione mediante by-pass aorto-coronarico (BAC) o mediante angioplastica coronarica (PTCA) Tabella 8.

Tabella 8: Patologie sofferte dai soggetti appartenenti al gruppo di validazione

| | <i>NBB</i> | <i>BB</i> |
|--------------------------|------------|-----------|
| By-pass Aorto-coronarico | 3 | 8 |
| Angioplastica | 4 | 1 |
| Ischemia Miocardica | 7 | 3 |
| Altro | 0 | 2 |

Il gruppo di sviluppo e di validazione sono stati scelti tra loro omogenei e questo è evidenziato dalla non differenza statistica tra le variabili antropometriche ed il valore % di FE

Tabella 9: Dati antropometrici dei soggetti *NBB*. Confronto tra i gruppi di sviluppo e validazione.

| | Gruppo di Sviluppo (n=44) | | Gruppo di Validazione (n=10) | | P |
|--------------------------|---------------------------|------|------------------------------|------|------|
| | Media | D.S. | Media | D.S. | |
| Altezza (cm) | 172 | 6 | 172 | 7 | n.s. |
| BMI (Kg/m ²) | 28 | 4 | 28 | 4 | n.s. |
| Età | 65 | 10 | 65 | 9 | n.s. |
| FE (%) | 58 | 9 | 55 | 11 | n.s. |
| Peso (kg) | 84 | 12 | 84 | 16 | n.s. |

Tabella 10: Dati antropometrici dei soggetti *BB*. Confronto tra i gruppi di sviluppo e validazione.

| | Gruppo di Sviluppo (n=66) | | Gruppo di Validazione (n=11) | | P |
|--------------------------|---------------------------|------|------------------------------|------|------|
| | Media | D.S. | Media | D.S. | |
| Altezza (cm) | 171 | 6 | 171 | 7 | n.s. |
| BMI (Kg/m ²) | 29 | 4 | 28 | 3 | n.s. |
| Età | 65 | 9 | 70 | 10 | n.s. |
| FE (%) | 58 | 10 | 56 | 13 | n.s. |
| Peso (kg) | 83 | 11 | 80 | 12 | n.s. |

Valutazione funzionale

Test cardiopolmonare incrementale.

Ogni soggetto è stato sottoposto ad un protocollo raccomandato dalle Linee Guida dell'American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation (AACVPR) per soggetti con patologie cronicodegenerative o comunque con ridotte capacità di esercizio. Il test aveva inizio a velocità 2,3 Km/h e pendenza 1 % con successivi incrementi standardizzati di velocità e pendenza ad ogni minuto. In Tabella 11 è schematicamente rappresentato il protocollo impiegato.

Il TCP è stato eseguito per mezzo dell'ergospirometro Quark b² (Cosmed, Albano Laziale, Roma, Italia), con campionamento dei gas espirati mediante tecnica "respiro per respiro". I valori di consumo di ossigeno (VO₂, L/min), produzione di anidride carbonica (VCO₂, L/min) e ventilazione polmonare (VE, L/min) sono stati successivamente mediati ogni 15 secondi.

Le valutazioni funzionali sono state eseguite "in terapia": ogni soggetto ha continuato ad assumere i farmaci prescritti per le patologie di cui era portatore.

Tabella11: Protocollo test cardiopolmonare massimale secondo linee guida AACVPR2004

| Durata (min) | Velocità (km/h) | Pendenza (%) |
|--------------|-----------------|--------------|
| 1 | 2,3 | 1 |
| 2 | 2,6 | 2 |
| 3 | 2,9 | 3 |
| 4 | 3,2 | 4 |
| 5 | 3,5 | 5 |
| 6 | 3,9 | 6 |
| 7 | 4,2 | 7 |
| 8 | 4,5 | 8 |
| 9 | 4,8 | 9 |
| 10 | 5,1 | 10 |
| 11 | 5,5 | 11 |
| 12 | 5,8 | 12 |
| 13 | 6,1 | 13 |
| 14 | 6,4 | 14 |
| 15 | 6,8 | 15 |
| 16 | 7,1 | 16 |

Misurazione dei gas espirati

La valutazione dei gas espirati è stata eseguita per mezzo di un apposito strumento denominato ergospirometro. Il soggetto era collegato all'apparecchio per mezzo di una maschera di Rudolph che, connessa a un flussimetro a turbina, ha permesso la valutazione dei flussi espiratori ed il campionamento di piccole quantità dei gas espirati, inviati agli analizzatori per l'analisi e la successiva elaborazione. Questa apparecchiatura 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 opto-elettronico, integrato ed elaborato da un microcomputer che calcola il valore dei flussi e dei volumi. L'accuratezza delle valutazioni è stata controllata prima di ogni prova mediante calibrazione della turbina, per mezzo di siringa a volume noto (3 litri).

La percentuale di O₂ nell'espirato è stata 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 ad 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 stata effettuata per mezzo di un analizzatore ad 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, le quali contengono 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.

La moltiplicazione delle differenze delle concentrazioni dei singoli gas nell'aria ambiente e nell'aria espirata per i volumi d'aria espirati consente di determinare la quantità di ossigeno consumata (VO₂) e di anidride carbonica emessa (VCO₂) nell'unità di tempo.

L'accuratezza delle valutazioni è stata controllata prima di ogni prova mediante calibrazione degli analizzatori, per mezzo di aria ambiente e di una miscela di gas a composizione nota.

Il test è stato eseguito fino all'esaurimento, perseguendo il raggiungimento di almeno 3 dei seguenti criteri.

RER (VCO₂/VO₂) ≥ 1,05;

FC pari a FCMT - 15 battiti (FCMT = 220 - età in anni);

RPE ≥ 17/20 della scala di Borg;

L'aumento del VO₂ è minore rispetto alla media dei due stadi precedenti.

Il test veniva interrotto qualora comparissero sintomi anginosi. Durante il test ogni soggetto era inoltre sottoposto a monitoraggio elettrocardiografico a 12 derivazioni in continuo, con periodico controllo della pressione arteriosa.

Valutazione dell'intensità di esercizio percepita.

L'intensità dello sforzo percepito è stata valutata somministrando la scala di Borg RPE 6-20, figura 2. All'inizio del test veniva spiegato il significato dei numeri della scala di Borg e in più occasioni veniva chiesto di indicare sulla scala il livello dello sforzo percepito in quel momento.

Figura 2: Scala di Borg per la valutazione dello sforzo percepito

| | |
|----|---------------------|
| 6 | Nessuno sforzo |
| 7 | |
| 8 | |
| 9 | Molto leggero |
| 10 | |
| 11 | Leggero |
| 12 | |
| 13 | Abbastanza faticoso |
| 14 | |
| 15 | Faticoso |
| 16 | |
| 17 | Molto faticoso |
| 18 | |

Test di marcia di 1 Km su tappeto rotante (1 KTWT).

Tutti i soggetti erano stati preliminarmente sottoposti, nei mesi precedenti, ad un test da sforzo incrementale su tappeto rotante con monitoraggio elettrocardiografico: questa prova è stata eseguita sia per escludere aritmie, alterazioni della ripolarizzazione ventricolare e/o della pressione arteriosa inducibili con l'attività fisica, sia per eseguire una valutazione della funzionalità cardiocircolatoria. Successivamente, verificata la negatività del test sopra citato, ognuno dei partecipanti è stato avviato al programma di riabilitazione e, trascorso un periodo di circa tre mesi, sottoposto al test di marcia di 1km su tappeto rotante in occasione del secondo controllo.

Nel caso degli studi di sviluppo, di validazione e di ripetibilità, tutti i soggetti avevano già svolto test con un protocollo simile in precedenza, ed avevano confidenza con le attrezzature e le metodiche impiegate. Per lo studio sul significato clinico, è stato preso in considerazione il primo test di marcia eseguito dal momento della "presa in carico".

I soggetti sono stati invitati a camminare sul tappeto rotante Run Race HC1200 (Technogym, Gambettola FC, Italia) a pendenza 0%. La velocità di esecuzione del test è stata raggiunta in modo graduale, eseguendo una progressione lenta a partire da 2 km/h e incrementando di 0,3 km/h ogni 20 secondi fino al raggiungimento di una velocità corrispondente ad un'intensità di esercizio percepito pari ad 11/20 della scala di Borg. La velocità raggiunta durante questa fase veniva quindi mantenuta tendenzialmente costante per la distanza di 1 km. Su richiesta del paziente, veniva concesso di modificare la velocità per ottenere un passo riferito come corrispondente ad un'intensità non superiore a 11/20 della scala di Borg.

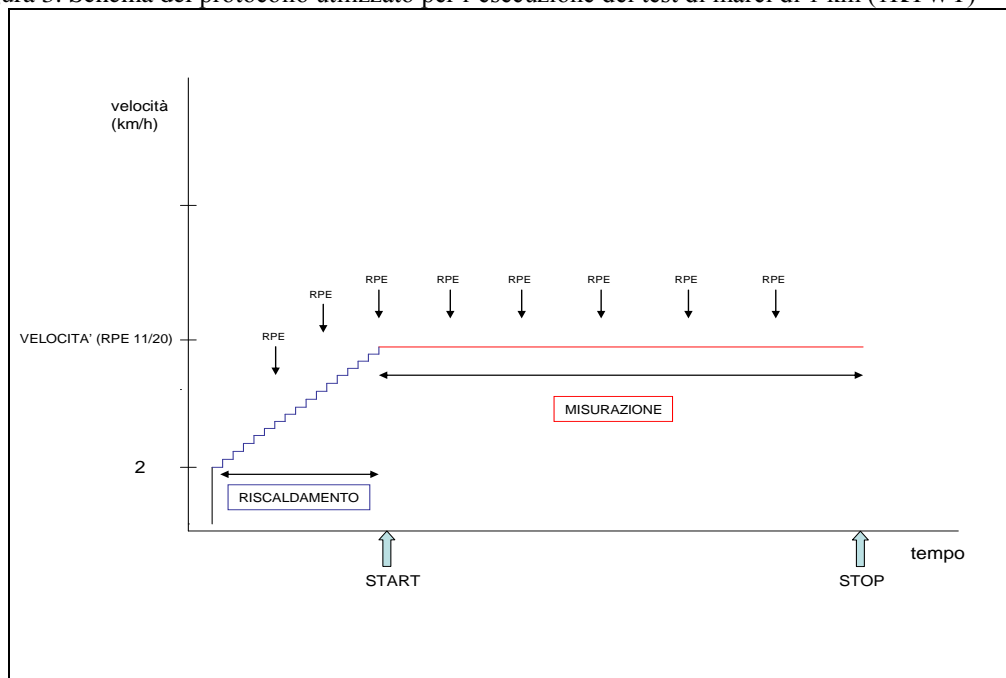
Dal momento in cui il soggetto comincia a camminare a questa velocità, ha inizio il rilevamento cronometrico. In alcuni casi la prova è stata svolta a velocità costante per l'intera durata del test, mentre in altri casi la velocità è stata sensibilmente aumentata o diminuita in funzione della percezione del soggetto. (Fig.3).

Durante il test la frequenza cardiaca è stata monitorata in continuo con rilevamenti ogni 5 secondi per mezzo del cardiofrequenzimetro Polar Accurex Plus, (Polar electro, Kempele, Finlandia). I valori medi e massimi di frequenza cardiaca sono stati successivamente trasferiti ad un PC per l'elaborazione.

Alla conclusione del test, il tempo impiegato alla percorrenza della distanza di 1 km veniva registrato per la successiva elaborazione, con determinazione della velocità media di percorrenza.

I pazienti sono stati misurati in altezza e pesati con indumenti leggeri subito prima del test. Età, sesso, frequenza cardiaca di base e pressione arteriosa di ogni soggetto sono stati registrati prima dell'inizio del test.

Figura 3: Schema del protocollo utilizzato per l'esecuzione del test di marci di 1 km (1KTWT)



Tutte le valutazioni funzionali sono state eseguite senza interrompere l'assunzione dei farmaci prescritti per le patologie di cui i soggetti erano portatori.

I soggetti e l'operatore, durante l'esecuzione del test, non erano in grado di vedere i parametri registrati durante il test (come la velocità di cammino), con l'eccezione della scala di Borg, che veniva somministrata durante la fase di riscaldamento all'incirca ogni minuto, in seguito una volta ogni due minuti circa per verificare eventuali cambiamenti nello sforzo percepito.

Per lo studio di affidabilità, all'esecuzione dei test erano addetti due operatori, di cui uno esperto nell'esecuzione dei test, mentre l'altro aveva precedentemente eseguito un periodo di formazione di breve durata. Ciascun operatore è stato casualmente assegnato all'esecuzione del primo o del secondo test. L'operatore addetto al secondo test non conosceva i risultati del test precedente.

Le condizioni ambientali durante i test sono state mantenute costanti (temperatura 21-24 °C, umidità 50-

60%) grazie ad un impianto di climatizzazione.

Analisi statistica

I dati riguardanti le statistiche descrittive sono stati espressi come media (deviazione standard). Il confronto tra le medie è stato effettuato attraverso il T-Test per campioni indipendenti o per dati appaiati.

L'analisi di normalità per la distribuzione dei dati e dei residui dei modelli di regressione è stata effettuata combinando l'ispezione visuale dei grafici di distribuzione delle frequenze ed il normal plot, applicando l'analisi di D'Agostino-Pearson nei casi dubbi.

I dati con distribuzione anomala sono stati descritti come mediana (range interquartile). La differenza tra le variabili con distribuzione anomala è stata testata con test di Kruskal-Wallis.

La relazione fra il VO_2 max al picco del TCP e le variabili antropometriche e funzionali (tempo impiegato, frequenza cardiaca durante 1 KTWT) ed i valori restituiti da test ripetuti nello studio di ripetibilità sono state analizzate mediante i coefficienti di correlazione di Pearson e i coefficienti di correlazione parziale. L'equazione predittiva del VO_2 max basata su età, caratteristiche antropometriche e dati funzionali raccolti durante il 1KTWT, è stata sviluppata con il metodo della regressione lineare, inserendo nel modello di regressione solo le variabili che, singolarmente considerate, risultassero influenzare significativamente il modello predittivo.

Per lo studio di validità è stata inoltre applicato il metodo di Passing-Bablok per il confronto tra due metodiche. Sono stati considerati intervalli di confidenza pari al 95% L'applicabilità dell'analisi di Passing-Bablok è stata verificata attraverso il Cusum test *for linearity*. Il metodo è stato considerato applicabile per valori di $P > 0,1$.

Il grado di ripetibilità inter-osservatore tra le misure effettuate è stato calcolato attraverso il *Concordance Correlation Coefficient (CCC)*

La differenza tra deviazioni standard è stata indagata con F-test.

La significatività statistica dei test post-hoc, ove previsti, è stata considerata per valori di $P < 0,05$. Negli altri casi la significatività è stata valutata attraverso l'analisi degli intervalli di confidenza.

Tutte le analisi sono state effettuate utilizzando il pacchetto statistico *Medcalc 11* (Mariakerke, Belgio).

RISULTATI

Test massimale e Consumo di Ossigeno

Tutti i soggetti hanno completato senza complicazioni il TCP.

I valori medi \pm DS di Consumo di Ossigeno Massimo (VO_2 max, mL/min) e normalizzato per il peso corporeo (mL/min/Kg), frequenza cardiaca massima (FCmax, bpm), RER, velocità (km/h), pendenza (%) e potenza erogata (watt) alla conclusione del test massimale sono riportati nelle tabelle 12, 13 rispettivamente per i soggetti *NBB* e *BB*.

Tabella 12: risultati del TCP per i soggetti *NBB*.

| | NBB | |
|-------------------------------------|--------------|-----------|
| | Media | DS |
| VO₂max (mL/min) | 2207 | 685 |
| VO₂max(mL/min/Kg) | 26,4 | 8,3 |
| FC max | 147 | 18 |
| RER | 1,06 | 0,1 |
| Velocità (Km/h) | 6,03 | 0,98 |
| Pendenza (%) | 12,8 | 3,0 |

Tabella 13: risultati del TCP per i soggetti *BB*.

| | BB | |
|-------------------------------------|--------------|-----------|
| | Media | DS |
| VO₂max (mL/min) | 2094 | 497 |
| VO₂max(mL/min/Kg) | 24,7 | 6,2 |
| FC max | 140 | 22 |
| RER | 1,09 | 0,08 |
| Velocità (Km/h) | 5,87 | 0,82 |
| Pendenza (%) | 12,2 | 2,5 |

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra le variabili studiate dei soggetti appartenenti al gruppo di sviluppo e al gruppo di validazione sia per i soggetti *NBB* che per i *BB*.

Tabella 14: risultati del TCP per i soggetti *NBB* nel gruppo di sviluppo e di quello di validazione

| | Gruppo di Sviluppo | | Gruppo di Validazione | | P |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------|------------------------------|-----------|----------|
| | Media | DS | Media | DS | |
| VO₂max (mL/min) | 2207 | 685 | 2149 | 342 | n.s |
| VO₂max(mL/min/Kg) | 26,44 | 8,3 | 26,4 | 5,6 | n.s |
| FC max | 147 | 18,5 | 144 | 18 | n.s |
| Velocità (Km/h) | 6,0 | 0,9 | 5,82 | 0,5 | n.s |
| Pendenza (%) | 13 | 3 | 13 | 1 | n.s |

Tabella 15: risultati del TCP per i soggetti *BB* nel gruppo di sviluppo e di quello di validazione

| | Gruppo di Sviluppo | | Gruppo di Validazione | | P |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------|------------------------------|-----------|----------|
| | Media | DS | Media | DS | |
| VO₂max (mL/min) | 2094 | 497 | 1918 | 334 | n.s |
| VO₂max(mL/min/Kg) | 24,7 | 6,2 | 24,1 | 4,4 | n.s |
| FC max | 140 | 22 | 126 | 12 | n.s |
| Velocità (Km/h) | 5,9 | 0,9 | 5,55 | 0,42 | n.s |
| Pendenza (%) | 12 | 2,5 | 11,3 | 1,3 | n.s |

Test di marcia di 1km (1KTWT)

I valori medi \pm DS di tempo impiegato, velocità di cammino, frequenza cardiaca media e massima ed intensità dello sforzo percepito durante il 1KTWT sono riportati, rispettivamente per i soggetti NBB e BB, nelle tabelle 16, 17.

Tabella 16: risultati del 1KTWT per i soggetti NBB.

| | NBB | |
|------------------------|-------|------|
| | Media | DS |
| Tempo (min:sec) | 11:44 | 2:42 |
| FC media (bpm) | 105 | 13 |
| FC max (bpm) | 115 | 17 |
| RPE | 12 | 1.7 |
| Velocità (Km/h) | 5,44 | 0,99 |

Tabella 17: risultati del 1KTWT per i soggetti BB.

| | BB | |
|------------------------|-------|------|
| | Media | DS |
| Tempo (min:sec) | 11:06 | 2:04 |
| FC media (bpm) | 98 | 15 |
| FC max (bpm) | 107 | 17 |
| RPE | 12 | 1.4 |
| Velocità (Km/h) | 5,33 | 0,95 |

Non si sono riscontrate differenze statisticamente significative tra le variabili studiate dei soggetti appartenenti al gruppo di sviluppo e al gruppo di validazione sia per i soggetti NBB che per i BB.

Tabella18: Risultati del test di 1 KTWT nei soggetti NBB: confronto tra gruppo di sviluppo e validazione

| | Gruppo di Sviluppo | | Gruppo di Validazione | | <i>P</i> |
|------------------------|--------------------|------|-----------------------|------|----------|
| | Media | DS | Media | DS | |
| Tempo (min:sec) | 11:44 | 2:42 | 11:49 | 1:05 | n.s |
| FC media (bpm) | 105 | 13 | 96 | 11 | n.s |
| FC max (bpm) | 101 | 18 | 101 | 9 | n.s |
| RPE | 12 | 1,7 | 12 | 1,0 | n.s |
| Velocità (Km/h) | 5,44 | 1 | 5,34 | 0,7 | n.s |

Tabella19: Risultati del test di 1 KTWT nei soggetti BB: confronto tra gruppo di sviluppo e validazione

| | Gruppo di Sviluppo | | Gruppo di Validazione | | <i>P</i> |
|------------------------|--------------------|------|-----------------------|------|----------|
| | Media | DS | Media | DS | |
| Tempo (min:sec) | 11:07 | 2:04 | 11:04 | 1:02 | n.s |
| FC media (bpm) | 98 | 15 | 93 | 9 | n.s |
| FC max (bpm) | 107 | 17 | 100 | 10 | n.s |
| RPE | 12 | 1,4 | 11 | 0,6 | n.s |
| Velocità (Km/h) | 5,33 | 0,95 | 5,34 | 0,6 | n.s |

Sviluppo delle Equazioni predittive del VO₂max nei soggetti NBB e BB

I dati antropometrici e quelli funzionali raccolti durante il 1KTWT sono stati analizzati mediante regressione lineare multipla, separatamente per i soggetti BB e NBB, per ottenere l'equazione predittiva meglio correlata con il VO₂max determinato direttamente durante il test da sforzo massimale TCP.

Equazione predittiva del VO₂max nei soggetti NBB

Dalle analisi statistiche è emerso che per i soggetti NBB, le variabili che meglio correlano sono la velocità media, il BMI, l'età e la FCmax. In figura 4 è espressa graficamente la relazione tra VO₂max misurato e predetto dalla equazione mediante retta di regressione

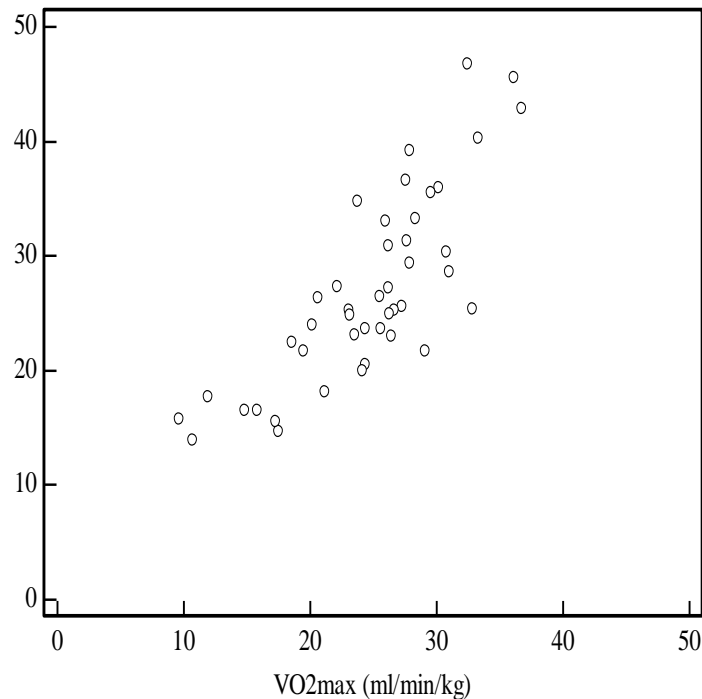
$$\text{VO}_{2\text{maxPRED}} = 46.11 + (4.41 \times \text{Vel. Media}) - (0.40 \times \text{BMI}) - (0.30 \times \text{età}) - (0.11 \times \text{FCmax})$$

Il contributo delle singole variabili è illustrato in tabella 20:

Tabella20 : contributo delle variabili incluse nel calcolo di VO₂max_{PRED} per NBB.

| Variabile | Coefficiente | Errore Standard | P |
|----------------|--------------|-----------------|--------|
| Velocità media | 4,41 | 0,98 | 0,0001 |
| IMC | - 0,40 | 0,20 | <0,05 |
| Età | - 0,30 | 0,09 | 0,002 |
| FCmax | - 0,11 | 0,05 | 0,03 |

Figura 4: Retta di regressione fra VO₂max predetto e misurato nei soggetti NBB (R² = 0,66; SEE = 4,98; P < 0,001)



Equazione predittiva del VO2max nei soggetti BB

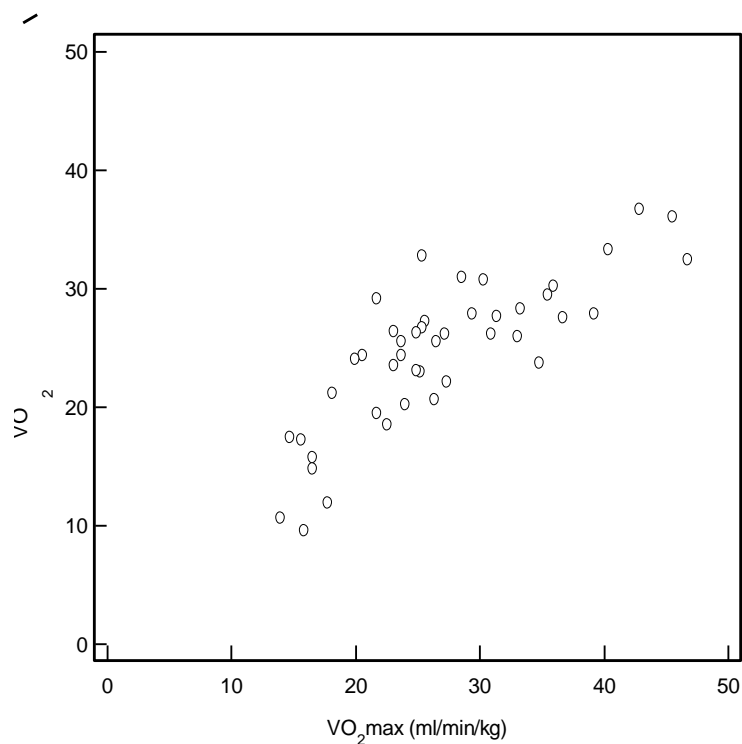
Per i soggetti BB la correlazione multipla più predittiva si otteneva considerando velocità media, il BMI e l'età. Il contributo delle singole variabili inserite nel modello predittivo è illustrato in tabella 2, in figura 5 è espressa graficamente la relazione tra VO2max misurato e predetto dalla equazione mediante retta di regressione

$$\text{VO}_{2\text{maxPRED}} = 33.42 + (2.79 \times \text{Vel. Media}) - (0.49 \times \text{BMI}) + (0.14 \times \text{età})$$

Tabella 21: contributo delle variabili incluse nel calcolo di VO₂max_{PRED} per BB.

| Variabile | Coefficiente | Errore Standard | P |
|----------------|--------------|-----------------|--------|
| Velocità media | 2,79 | 0,72 | 0,0003 |
| IMC | - 0,49 | 0,14 | 0,001 |
| Età | - 0,14 | 0,07 | 0,05 |

Figura 5: retta di regressione fra VO2max predetto e misurato nei soggetti NBB (N=66; R² = 0,52; SEE = 4,41; P < 0,001)



Validità di $VO_2\max_{\text{PRED}}$ nei soggetti non beta-bloccati

Il VO_2 predetto attraverso l'algoritmo considerato applicato sul gruppo di validazione ha mostrato di correlare positivamente con il VO_2 misurato durante test cardiopolmonare ($R=0,69$; $p<0,05$).

I valori medi del VO_2 max predetto e quello misurato sono mostrati in tabella 22.

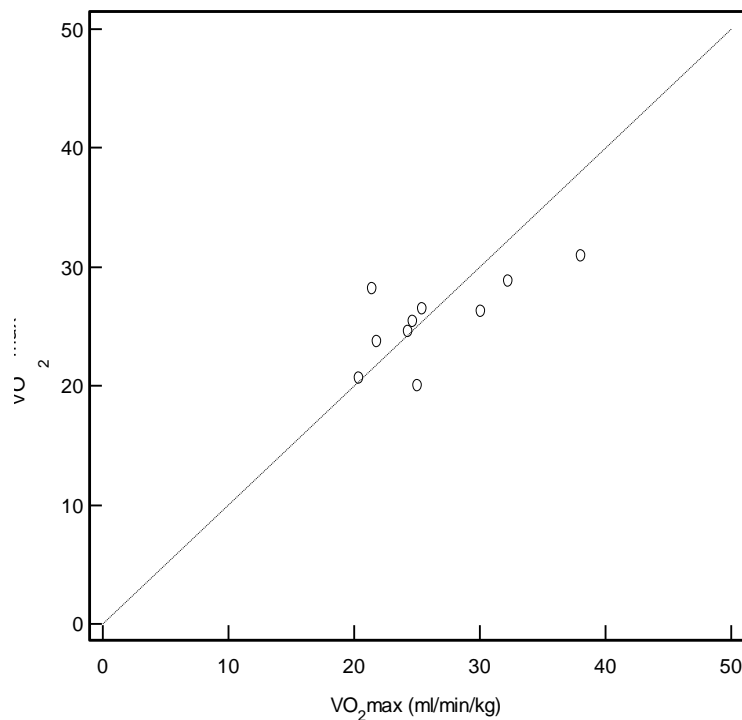
Tabella 22: valori medi di $VO_2\max_{\text{PRED}}$ e $VO_2\max$ misurato al TCP nei soggetti non beta-bloccati nello studio di validazione.

| | VO2 max predetto (mL/min/Kg) | VO2 max misurato (mL/min/Kg) |
|--------------|--|--|
| Media | 25,5 | 26,3 |
| D.S. | 3,4 | 5,5 |
| P | n. s. | |

La distribuzione dei residui non si discosta significativamente dalla distribuzione normale ($p=0,37$).

Il metodo di Passing-Bablok per il confronto tra i due test è applicabile, in quanto il test di Cusum non evidenzia una deviazione significativa dalla linearità nei dati raccolti. La pendenza della retta di correlazione tra $VO_2\max$ e $VO_2\max_{\text{PRED}}$ è di 0,59 (95% CI 0,35; 1,41) mentre la sua intercetta è risultata essere 10 (95% CI -9; 16), figura 6.

Figura 6: grafico di Bassing-Bablock rappresentante il rapporto tra $VO_2\max_{\text{PRED}}$ e VO_2 misurato tramite TCP nei soggetti NBB



Validità di $VO_2\max_{PRED}$ nei soggetti beta-bloccati

Il VO_2 predetto attraverso l'algoritmo considerato applicato sul gruppo di validazione ha mostrato di correlare positivamente con il VO_2 misurato durante test cardiopolmonare ($R=0,70$, $SEE= 3,2$ $p<0,0002$;) I valori medi del $VO_2\max_{PRED}$ e quello misurato sono riportati in tabella 23.

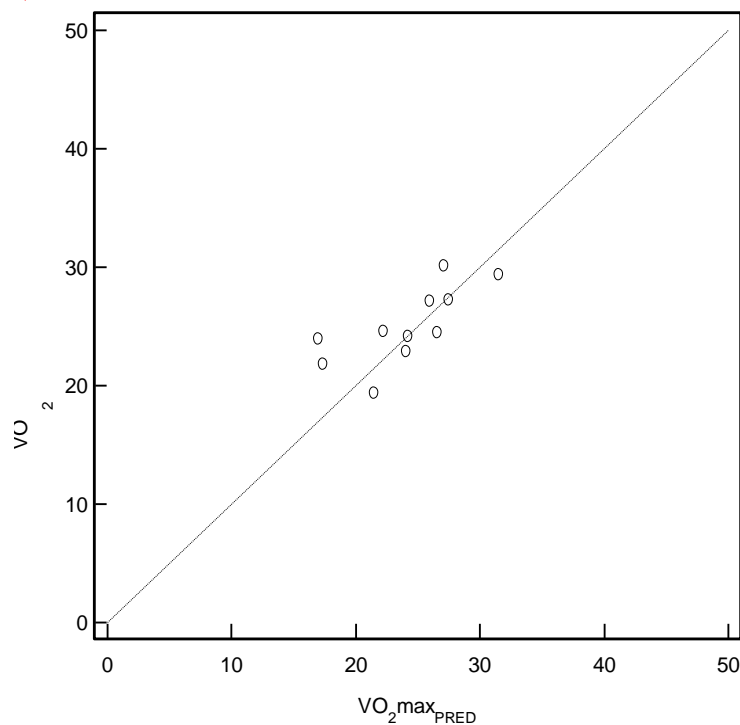
Tabella 23: $VO_2\max_{PRED}$ e consumo di ossigeno al picco del test incrementale nei BB.

| | VO2 max predetto (mL/min/Kg) | VO2 max misurato (mL/min/Kg) |
|--------------|--|--|
| Media | 25,0 | 24,1 |
| D.S. | 3,2 | 4,4 |
| P | n. s. | |

La distribuzione dei residui non si discosta significativamente dalla distribuzione normale ($P=0,42$).

Il metodo di Passing-Bablok per il confronto tra i due test è applicabile, in quanto il test di Cusum non evidenzia una deviazione significativa dalla linearità nei dati raccolti. La pendenza della retta di correlazione tra $VO_2\max$ e $VO_2\max_{PRED}$ è di 0,68 (95% CI 0,33;-1,74) mentre la sua intercetta è risultata essere 8,5 (95% CI -18 - 17), figura 7.

Figura 7: grafico di Bassing-Bablock rappresentante il rapporto tra $VO_2\max_{PRED}$ e VO_2 misurato tramite TCP nei soggetti BB



Affidabilità delle equazioni predittive

Affidabilità di VO_2max_{PRED} nei soggetti non beta-bloccati

Non si sono riscontrate differenze degne di nota tra le medie delle variabili misurate durante il test di marcia. Le differenze tra primo e secondo test per velocità e VO_2max_{PRED} erano normalmente distribuite, e la loro deviazione standard è stata di 0,6 e 1,7 rispettivamente, tabella 24.

Tabella 24: confronto dei parametri registrati durante 1KTWT al primo e al secondo test nei soggetti non beta-bloccati.

| | Primo test | | Secondo Test | | Differenza | | |
|--|------------|------|--------------|------|------------|------|--------|
| | Media | D.S. | Media | D.S. | Media | D.S. | T-test |
| FC MEDIA (bpm) | 96 | 9 | 96 | 12 | 0 | 0,6 | 0,93 |
| FC MASSIMA (bpm) | 101 | 9 | 102 | 14 | 1 | 9 | 0,83 |
| VELOCITÀ MEDIA (km/h) | 5,34 | 0,71 | 5,38 | 0,62 | 0,4 | 0,6 | 0,88 |
| TEMPO (min) | 11,49 | 1,05 | 11,32 | 1,29 | 0,17 | 1,3 | 0,69 |
| RPE | 11,7 | 0,1 | 11,5 | 0,1 | 0,2 | 0,5 | 0,22 |
| VO_2max_{PRED} (mL/kg/min) | 25,5 | 3,5 | 25,6 | 3,3 | 0,06 | 1,7 | 0,9 |

Il tempo all'esaurimento medio è stato superiore di un minuto al secondo TCP rispetto al primo. La differenza è statisticamente significativa. Non si osservano differenze significative tra le altre variabili misurate al TCP. I risultati sono mostrati in tabella 25.

Non c'è differenza statisticamente significativa tra le deviazioni standard di VO_2max_{PRED} e VO_2max

Tabella 25: confronto tra i parametri misurati durante TCP nei soggetti NBB

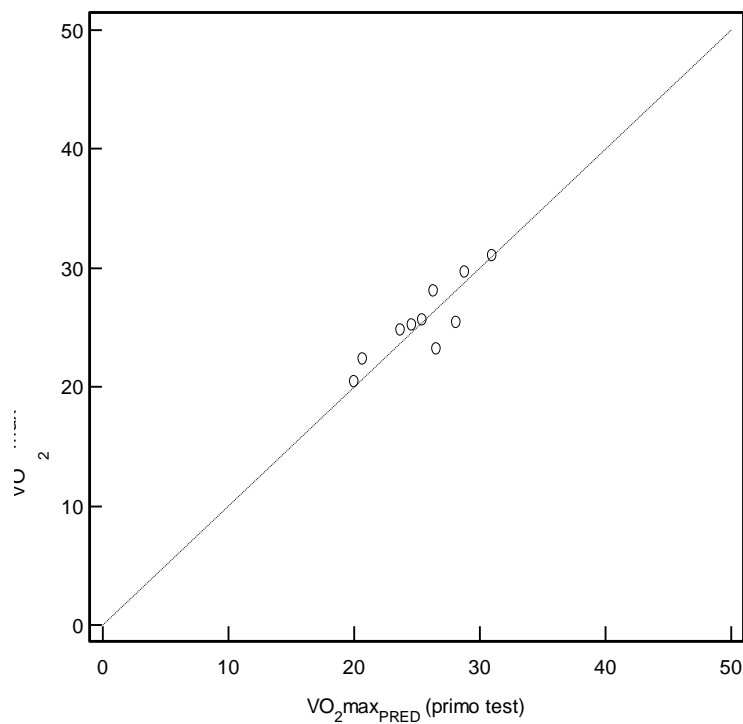
| | Primo test | | Secondo test | | Differenza | | |
|--------------------------------|------------|------|--------------|------|------------|------|--------|
| | Media | D.S. | Media | D.S. | Media | D.S. | T-test |
| VO2max (mL/min) | 2149 | 342 | 2251 | 376 | 102 | 176 | 0,10 |
| VO2max (mL/kg/min) | 26,4 | 5,6 | 27,4 | 5,2 | 1 | 2 | 0,14 |
| RER max | 1,15 | 0,08 | 1,17 | 0,09 | 0,02 | 0,08 | 0,43 |
| FC MASSIMA (bpm) | 144 | 18 | 140 | 17 | 4 | 10 | 0,27 |
| VELOCITÀ MASSIMA (km/h) | 5,82 | 0,53 | 6,18 | 0,43 | 0,05 | 0,06 | 0,02 |
| PENDENZA MASSIMA (%) | 12,1 | 1,6 | 13,2 | 1,32 | 1 | 1 | 0,02 |
| TEMPO (min) | 12,2 | 1,3 | 13,0 | 1,6 | 0,8 | 1 | 0,22 |

Gli intervalli di confidenza di CCC per $VO_{2max_{PRED}}$ sono sovrapponibili con quanto ottenuto attraverso la metodica gold standard per la misura di VO_{2max} , tabella 26e figura 8.

Tabella26: Coefficiente di concordanza, precisione ed accuratezza della velocità e VO_{2max} espresso in termini assoluti e in rapporto ai teorici per età e dei suoi stimatori, $VO_{2max_{PRED}}$

| | CCC | Precisione | Accuratezza | Intervallo di confidenza |
|--------------------------------|------|------------|-------------|--------------------------|
| $VO_{2max_{PRED}}$ (mL/kg/min) | 0,88 | 0,89 | 0,99 | 0,63-0,97 |
| VO_{2max} (mL/kg/min) | 0,90 | 0,93 | 0,96 | 0,74-0,96 |
| Velocità | 0,6 | 0,61 | 0,97 | 0,06–0,87 |

Figura 8: relazione tra $VO_{2max_{PRED}}$ al primo e al secondo test nei soggetti non beta-bloccati. Nel grafico è visibile la best fit line tra le due misure (linea rossa) e quanto questa si discosta dalla linea d'identità (linea nera)



Affidabilità di $VO_{2maxPRED}$ nei soggetti beta-bloccati

Non si sono riscontrate differenze significative tra le medie delle variabili raccolte durante il test di marcia e il TCP, tabelle 27 e 28.

Tabella 27: confronto dei parametri registrati durante 1KTWT al primo e al secondo test nei soggetti BB

| | Primo test | | Secondo test | | Differenza | | |
|---|------------|------|--------------|------|------------|------|--------|
| | Media | D.S. | Media | D.S. | Media | D.S. | T-test |
| FC MEDIA (bpm) | 93 | 9 | 92 | 12 | 1 | 8 | 0,62 |
| FC MASSIMA (bpm) | 100 | 10 | 100 | 17 | 0 | 9 | 0,86 |
| VELOCITÀ MEDIA (km/h) | 5,34 | 0,57 | 5,62 | 0,72 | 0,3 | 0,6 | 0,69 |
| VELOCITÀ MASSIMA (km/h) | 5,45 | 0,63 | 5,49 | 0,75 | 0,1 | 0,1 | 0,85 |
| TEMPO (min) | 11,4 | 1,2 | 11,6 | 2,0 | 0,2 | 1,3 | 0,58 |
| RPE | 11,3 | 0,6 | 11,4 | 0,5 | 0,1 | 0,5 | 0,76 |
| $VO_{2maxPRED}$ (mL/min/kg) | 25,0 | 3,2 | 24,8 | 3,7 | 0,2 | 1,7 | 0,75 |

Tabella28: ripetibilità dei valori misurati durante il test cardiopolmonare nei soggetti BB.

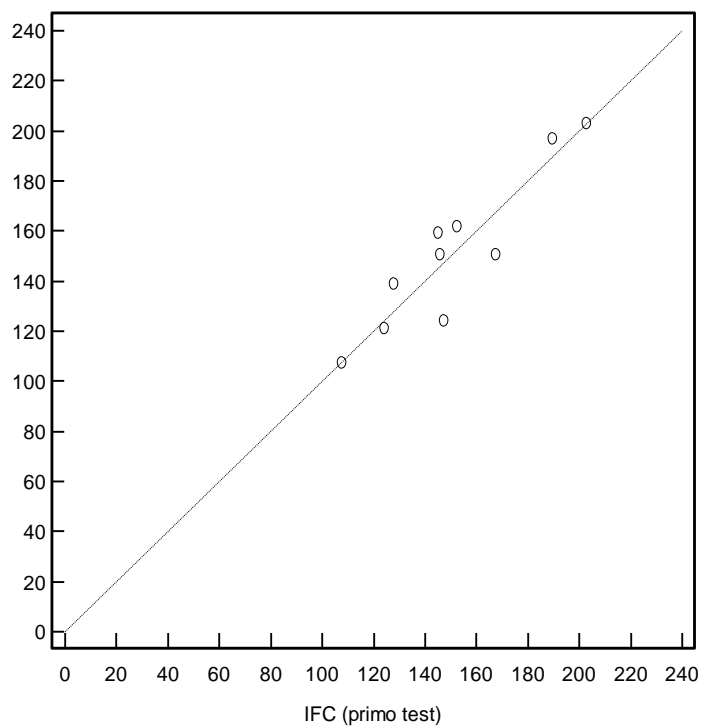
| | Primo test | | Secondo test | | Differenza | | |
|---|------------|------|--------------|------|------------|------|--------|
| | Media | D.S. | Media | D.S. | Media | D.S. | T-test |
| VO_{2max} (mL/min) | 1918 | 334 | 1887 | 425 | 31 | 166 | 0,55 |
| VO_{2max} (mL/kg/min) | 24,1 | 4,4 | 23,8 | 5,8 | 0,3 | 2,3 | 0,68 |
| RER max | 1,14 | 0,08 | 1,13 | 0,09 | 0,01 | 0,08 | 0,54 |
| FC MAX (bpm) | 126 | 12 | 122 | 14 | 0,6 | 11,9 | 0,18 |
| VELOCITÀ MAX (km/h) | 5,55 | 0,42 | 5,66 | 0,3 | 0,1 | 0,3 | 0,27 |
| PENDENZA Max (%) | 11,3 | 1,3 | 11,6 | 0,9 | 0,3 | 0,9 | 0,34 |
| TEMPO (min) | 11,2 | 1,3 | 11,4 | 1,0 | 0,2 | 1,33 | 0,16 |

La concordanza relativa al $VO_{2maxPRED}$ nel primo e secondo test è risultata di buon livello (CCC = 0.88 per entrambi i test), superiore ai valori ottenuti per le altre variabili singolarmente considerate tabella 29 e figura 9.

Tabella29: coefficiente di concordanza, precisione ed accuratezza della velocità e VO_{2max} espresso in termini assoluti e in rapporto ai teorici per età e dei suoi stimatori, VO_{2PRED}

| | CCC | Precisione | Accuratezza | Intervallo di confidenza |
|---|------|------------|-------------|--------------------------|
| $VO_{2maxPRED}$ (mL/kg/min) | 0,88 | 0,89 | 0,99 | 0,63-0,97 |
| VO_{2max} (mL/kg/min) | 0,90 | 0,93 | 0,96 | 0,74-0,96 |
| Velocità | 0,6 | 0,61 | 0,97 | 0,06-0,87 |

Figura 9: relazione tra $VO_{2max_{PRED}}$ al primo e al secondo test nei soggetti non beta-bloccati. Nel grafico è visibile la best fit line tra le due misure (linea rossa) e quanto questa si discosta dalla linea d'identità (linea nera)



DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Programmi di riabilitazione cardiologica “centrati” sull’attività fisica si sono dimostrati più efficaci di programmi riabilitativi cosiddetti “multidisciplinari” in termini di minor rischio di eventi cardiaci maggiori. Tali programmi si basano sulla integrazione dell’esercizio fisico con i comuni trattamenti finalizzati alla riduzione del rischio cardiovascolare complessivo^(64, 73,74, 75). L’elaborazione di un programma di esercizio deve essere adattata alle condizioni cliniche del soggetto (disfunzioni di pompa, aritmie maggiori, limitazioni articolari e neurologiche, classe di rischio, assunzione di farmaci come i beta bloccanti, che possano interferire con l’attività fisica del soggetto, precedente abitudine all’esercizio fisico), e dunque individualizzata.

L’esercizio fisico, deve essere definito per modo, frequenza, intensità e durata, prevedere una progressione nel tempo strettamente dipendente dall’adesione ai programmi prefissati e dai progressi del singolo soggetto. Accanto ai controlli rivolti ai fattori di rischio correggibili con la terapia farmacologica, diventa quindi fondamentale lo sviluppo di procedure che possano fornire al medico responsabile della prescrizione dell’attività fisica e del controllo dell’adesione al programma il maggior numero di elementi utili alla valutazione degli obiettivi raggiunti.

Tali procedure dovrebbero presentare alcune caratteristiche ideali, che spesso non sono soddisfatte dai test comunemente impiegati nei programmi di follow-up dei pazienti cardiopatici: dovrebbe trattarsi di procedure ripetibili, pertanto non solo di semplice ed economica attuazione, ma anche accettabili dal paziente.

Il test ideale dovrebbe avere un valore “didattico” intrinseco, in modo tale che il paziente, mentre viene valutato, possa contemporaneamente imparare a distinguere la modalità di esercizio più appropriata alla propria condizione. Il test dovrebbe pertanto basarsi su modalità di esercizio comuni, come il cammino e, a differenza dei test massimali (che rappresentano il *gold standard* per valutare la capacità di esercizio), svolgersi ad un’intensità simile a quella indicata al paziente anche per lo svolgimento del programma domiciliare di allenamento. Tale valore educativo risulterebbe rinforzato se il risultato del test fosse facilmente comprensibile da tutti i pazienti (per esempio attraverso un punteggio che potrà migliorare o peggiorare a seconda della performance e dell’adesione al programma riabilitativo).

La durata del test dovrebbe essere tale da non impegnare il personale sanitario per un tempo eccessivo, ma garantire allo stesso tempo una buona valutazione della funzionalità aerobica, e tale da consentire al paziente di “memorizzare” la sensazione provata durante il test. Lo svolgimento di test di durata sufficientemente lunga, inoltre, può aiutare i pazienti a riprendere fiducia nelle proprie capacità di svolgere un esercizio di un certo impegno dopo l’evento cardiovascolare acuto.

Il test dovrebbe permettere, almeno nei pazienti a maggior rischio, il monitoraggio elettrocardiografico e dei gas espirati per l’osservazione di aritmie ed eventi ischemici. Inoltre deve essere possibile intervenire rapidamente con la pronta disponibilità di ausili di emergenza, requisito difficilmente ottenibile nel caso di test “da campo”.

Infine il test ideale potrebbe fornire al clinico informazioni aggiuntive riguardo il fattore di rischio “inattività fisica” qualora dimostrasse una buona relazione con variabili fisiologiche sicuramente legate alla potenza aerobica del soggetto o con forti indicatori prognostici come la mortalità per tutte le cause o il verificarsi di eventi cardiovascolari maggiori.

Già in precedenza, il problema di misurare il fattore di rischio “ridotta capacità d’esercizio” su soggetti sani aveva portato allo sviluppo di test sottomassimali di cammino su lunga distanza (1 miglio – 2 chilometri). La maggior parte di questi test è strutturata in modo da restituire un valore tale da correlare con il massimo consumo di ossigeno, considerato il miglior parametro per la misura della potenza aerobica e dunque della funzionalità cardiocircolatoria. Questi test utilizzano come modalità di esercizio il cammino alla maggior velocità sostenibile dal soggetto, ossia una modalità di esercizio “massimale”, ma generalmente non tale da portare ad esaurimento la riserva cardiocircolatoria dei soggetti. Utilizzano equazioni che considerano tra le variabili indipendenti l’indice di massa corporea e, talora, l’attività fisica del soggetto indagata attraverso questionari di semplice somministrazione. Tali formule fanno sì che la variazione in senso favorevole di BMI e del livello di attività motoria tenda a tradursi in un miglioramento del punteggio restituito dal test. Questa relazione tra punteggio ottenuto e controllo di due importanti fattori di rischio modificabili potrebbe rappresentare un importante ausilio motivazionale all’adesione al programma riabilitativo.

Questi test inoltre richiedono il monitoraggio della frequenza cardiaca, che è un importante e pratico indice dell’intensità relativa dell’esercizio svolto, e può pertanto essere utilizzata come guida alla prescrizione per soggetti disposti ad utilizzare un semplice cardiofrequenzimetro durante le sessioni di allenamento a

domicilio.

Tuttavia non sono mai stati dimostrati né l'applicabilità né il significato clinico di tali test su una popolazione di soggetti cardiopatici.

Nostri precedenti studi^(76, 77) avevano dimostrato una discreta relazione tra una bassa performance al protocollo di Oja-Laukkannen modificato per adattarlo alle caratteristiche del test "ideale" e la mortalità per tutte le cause in soggetti cardiopatici, ma non era stato possibile osservare alcuna relazione tra il risultato al test così sviluppato e la potenza aerobica.

La prima fase del nostro studio è pertanto consistita nello sviluppo di un'equazione predittiva del VO₂max basata su un test che conservasse le caratteristiche ritenute "ideali" per essere destinato all'applicazione nell'ambito di programmi di riabilitazione cardiologica di fase 3. Per rendere il test il più possibile vicino a quello ottimale, abbiamo scelto di formulare un protocollo che permettesse di eseguire un test "in terapia", in modo da fornire al medico responsabile della prescrizione dell'esercizio un quadro il più possibile simile alla funzionalità del soggetto nella vita di tutti i giorni. Inoltre, l'intensità dell'esercizio richiesta è stata fissata in quella corrispondente ad un valore di RPE 11-12/20 della scala di Borg, pertanto inferiore a quella richiesta da test che richiedono di camminare "il più veloce possibile".

Abbiamo sviluppato degli algoritmi predittivi di VO₂max, sulla base dei risultati ottenuti dalla percorrenza di un chilometro su tappeto rotante a pendenza 0% ed intensità di esercizio moderata in soggetti cardiopatici. In considerazione dell'effetto cronotropo negativo e dell'importanza del fattore "frequenza cardiaca" durante esercizio, la popolazione oggetto dello studio è stata arbitrariamente suddivisa in due gruppi in funzione dell'assunzione di farmaci β-bloccanti.

Lo studio di sviluppo ha permesso di individuare un indice (VO₂max_{PRED}) correlato con il VO₂ misurato al picco di un test da sforzo incrementale. VO₂max, quando misurato direttamente, rappresenta il più affidabile marcatore dello stato funzionale dell'apparato cardiorespiratorio di un individuo.

Il TCP è stato condotto con un protocollo che garantisce una progressione più dolce, partendo a velocità molto basse, e favorisce quindi una più completa attivazione del metabolismo aerobico. I soggetti da noi testati negli studi di sviluppo e validazione avevano una buona confidenza con la camminata su tappeto rotante e con le apparecchiature utilizzate. Inoltre, i soggetti appartenenti a questi due gruppi seguivano da molto tempo un programma di riabilitazione centrato sull'attività fisica ed erano fisicamente attivi.

Nella fase di sviluppo degli indici è stato possibile documentare una positiva e significativa correlazione fra VO₂max misurato e VO₂max_{PRED} in base all'applicazione degli algoritmi sviluppati, pari a R = 0.81 e 0.72 (SEE = 4,98 ml/kg/min e 4,4 ml/kg/min, P < 0.001) rispettivamente per il gruppo di soggetti NBB e BB. Sulla base di questi dati, e dal raffronto con analoghi metodi indiretti descritti in letteratura, è possibile affermare che questo protocollo possa essere ragionevolmente impiegato nella valutazione di soggetti cardiopatici per la stima della massima potenza del metabolismo aerobico e dunque della funzionalità cardiocircolatoria. I valori che incidono significativamente nel modello predittivo sono velocità media durante il test di marcia, indice di massa corporea, età e, limitatamente ai soggetti NBB, frequenza cardiaca massima registrata durante il test.

Le formule predittive sono risultate essere:

NBB: VO₂max_{PRED} = 46,11 + (4,41 x Velocità Media) – (0,40 x BMI) – (0,3 x età) - (0,11 x Frequenza Cardiaca Massima)

BB: VO₂max_{PRED} = 33,42 + (2,79 x Velocità Media) – (0,49 x BMI) + (0,14 x età)

Per definire la validità delle equazioni proposte sono stati reclutati 21 soggetti, 10 NBB e 11 BB, estratti casualmente dalla stessa popolazione da cui provenivano i soggetti impiegati per lo sviluppo del test, e sono stati calcolati i valori di VO₂max_{PRED}. Questi valori sono stati confrontati con i valori di VO₂ al picco di un test cardiopolmonare incrementale.

I risultati ottenuti nel corso di 1KTWT e del test incrementale cardiopolmonare (TCP) effettuato nei soggetti del gruppo di validazione appaiono sovrapponibili a quelli ottenuti dai soggetti del gruppo di sviluppo, prerequisito essenziale per ogni studio di cross-validazione⁽⁷⁸⁾.

I valori medi di VO₂max predetto e misurato nei soggetti del gruppo BB sono risultati rispettivamente di 25,6 e 26,9 ml/kg/min. I valori medi ottenuti nei soggetti appartenenti al gruppo NBB sono risultati 25,5 e 26,3 ml/kg/min rispettivamente per VO₂max predetto e misurato. La differenza, in entrambi i casi, non è

risultata statisticamente significativa, consentendo di escludere la presenza di errori sistematici nella stima di VO_{2max} .

L'analisi del livello di associazione tra VO_{2max} e $VO_{2max_{PRED}}$ nel gruppo di validazione ha mostrato un positivo e significativo livello di correlazione tra le due variabili ($R = 0,69$; $p=0,05$ e $0,70$; $p=0,0002$) rispettivamente per il gruppo NBB e BB. Nel confronto tra i dati ricavati da studi che riguardano campioni diversi, oltre all'analisi del coefficiente di correlazione si raccomanda l'impiego dell'errore standard della stima (SEE). Tale valore è risultato di 2,6 ml/kg/min e 3,2 ml/kg/min rispettivamente per il gruppo NBB e BB.

Una revisione della letteratura relativa ai test sottomassimali rivela un'ampia variabilità di valori di correlazione e di SEE riportati per altri test. Questi studi riportano generalmente una sola misura di validità dell'equazione proposta, e di solito questa misura è un risultato dello studio di sviluppo dell'equazione predittiva, piuttosto che di uno studio di cross-validazione. I risultati ottenuti per il presente studio sono simili a quanto riportato per altri test di comune impiego per la valutazione funzionale di soggetti sani, come l'Astrand Rhyming Test ($R=0,74$; SEE 360 ml), l'Harvard Step Test ($R=0,76$, SEE = 6,3 ml) ed il Rockport Test ($R=0,92$; SEE= 4,9 ml/kg/min). Il risultato è quindi confortante se si considerano le peculiarità della popolazione studiata.

Nella maggior parte degli studi disponibili in letteratura, nonostante venga fornito il solo coefficiente di correlazione di Pearson come indice di validità, non sono state effettuate analisi della distribuzione dei residui che confermino l'affidabilità di tale metodo come misura del grado di associazione delle variabili. Fa eccezione il modello di Pober e coll., anche in questo caso sviluppato un protocollo al tappeto rotante. In questo studio è stata effettuata una cross validazione con analisi dei residui, che hanno confermato la loro distribuzione normale.

Nel nostro caso l'analisi dei residui attraverso Normal Plot e test di D'Agostino-Pearson conferma che la distribuzione dei residui si approssima alla normale.

Per validare i modelli proposti abbiamo quindi utilizzato un metodo di regressione non parametrico (la cui affidabilità non dipende, dunque, dalla distribuzione dei residui), specificatamente ideato da Passing e Bablock per il confronto di metodiche di misura.

Per un'analisi di compatibilità mediante regressione lineare non parametrica, bisogna raggiungere 4 obiettivi⁽⁷⁹⁾: 1) Calcolare intercetta α e coefficiente angolare β ; 2) Verificare la sussistenza delle assunzioni per la linearità; 3) Verificare l'ipotesi $\beta=1$; 4) qualora l'ipotesi $\beta=1$ sia verificata, verificare l'ipotesi $\alpha=0$.

Le verifiche di cui ai punti 3) e 4) sono fondate sul concetto che se i due metodi sono equivalenti e senza errori, i punti dovrebbero collocarsi lungo la retta che ha $\beta = 1$ e $\alpha = 0$. L'ipotesi di uguaglianza può dirsi verificata qualora il valore desiderato sia compreso negli intervalli di confidenza per β ed α e che i valori degli intervalli di confidenza possano considerarsi "accettabili" in relazione all'utilizzo del test che si intende validare. Tale processo per la verifica dell'ipotesi di interscambiabilità di due metodi di misura, prende il nome di analisi di Passing-Bablok. Abbiamo dunque applicato questa procedura ai nostri risultati in modo separato per il gruppo NBB e BB.

$VO_{2max_{PRED}}$

Soggetti non beta-bloccati. Non si sono dimostrate significative deviazioni dalla linearità. Nei soggetti NBB abbiamo ottenuto intercetta $\alpha = 4,40$ e coefficiente angolare $\beta = 0,59$. (intervallo per α da -9 a 16 e per β da 0,35 a 1,41).

Soggetti beta bloccati. Non si sono dimostrate significative deviazioni dalla linearità Abbiamo ottenuto intercetta $\alpha = 8,5$ (intervallo da -18 a 17) e coefficiente angolare $\beta = 0,68$. (intervallo da 0,33 a 1,74).

L'analisi proposta non consente di rifiutare l'ipotesi di identità rispetto al modello ideale in quanto i valori ideali di $a=0$ e $b=1$ risultano inclusi nell'intervallo di confidenza. Gli intervalli di confidenza abbracciano un ventaglio molto alto di valori probabili, ma i loro limiti risultano comunque accettabili per una metodica che non si proponga finalità diagnostiche ma di stratificazione del rischio come quella in esame.

E' tuttavia auspicabile un aumento della casistica, che consenta di definire con maggior precisione la validità del protocollo proposto e la quantificazione di eventuali errori proporzionali.

L'impiego dell'indice nella routine di un ambulatorio, richiede che questo dimostri di essere affidabile indipendentemente dall'operatore che lo svolge, o, in altri termini, è necessario dimostrare che lo stesso test applicato due volte sullo stesso individuo e nelle medesime condizioni, dia risultati simili anche se il test viene svolto da due operatori diversi.

Abbiamo svolto uno studio di ripetibilità inter-osservatore utilizzando come indicatore il concordance

correlation coefficient (CCC).

Gli stessi soggetti hanno svolto due test di marcia a distanza di 9 (± 3) giorni l'uno dall'altro, eseguiti da due diversi operatori. L'esaminatore che ha svolto il secondo test non era a conoscenza dei risultati relativi al primo test. I soggetti e l'operatore, durante l'esecuzione del test, non erano in grado di vedere i parametri biologici e funzionali (frequenza cardiaca e velocità) registrati durante il test, con l'eccezione della scala di Borg, che veniva utilizzata per regolare la velocità di cammino corrispondente ad una intensità di esercizio percepita pari a 11/20. Ciascun operatore è stato casualmente assegnato all'esecuzione del primo o del secondo test.

I risultati dimostrano una concordanza buona relativamente al $VO_{2max_{PRED}}$ sulla base dei risultati ottenuti nel primo e nel secondo test, sia per i soggetti beta-bloccati (CCC=0,88; precisione=0,89; accuratezza=0,99) che per i non beta bloccati (CCC=0,87; precisione=0,87; accuratezza= 0,99). In particolare, osserviamo che i valori di precisione e di accuratezza ottenuti attraverso il test di marcia a carico costante non si discostano significativamente da quelli ottenuti attraverso la valutazione diretta.

Da un punto di vista pratico, risulta più utile, come misura della dispersione dei valori ottenuti con misurazioni ripetute sullo stesso soggetto nelle medesime condizioni, la deviazione standard delle differenze tra prima e seconda misurazione. Essa è risultata per $VO_{2max_{PRED}}$ pari a 1,7 ed 1,6 per NBB e BB rispettivamente. Non c'è differenza significativa con i rispettivi valori ottenuti per VO_{2max} misurato. Per quanto riguarda la velocità (utile variabile per il confronto tra due test), essa è stata di 0,6 e 0,5 per NBB e BB rispettivamente. La deviazione standard delle differenze tra test ripetuti quantifica qual è la variabilità del test, e fornisce informazioni utili a chi, applicando il test proposto, debba giudicare se le variazioni osservate siano dovute alla variabilità intrinseca alla metodica o a reali variazioni della fitness (e quindi del rischio) del soggetto testato. In pratica, testando più volte lo stesso soggetto nelle medesime condizioni, difficilmente avrò lo stesso valore: con una buona approssimazione nel 63% dei casi si avranno valori che differiscono dal risultato atteso di una deviazione standard o meno, nel 95% circa dei casi valori che differiscono dal risultato atteso di due deviazioni standard o meno. Così di fronte, per esempio, ad un peggioramento del test, l'operatore di riabilitazione cardiologica avrà gli strumenti per giudicare con che probabilità la variazione osservata sia reale o dovuta alla variabilità della metodica, integrando questo dato con le informazioni sulle singole variabili rilevate durante il test, con le condizioni cliniche ed anamnestiche, inclusa la misura dell'attività svolta a domicilio.

Un elemento debole dello studio è rappresentato dagli ampi intervalli di confidenza evidenziati dall'analisi condotta per lo studio di validità. A nostro giudizio, tuttavia, i vantaggi pratici offerti da una valutazione funzionale con queste caratteristiche trascendono la sua capacità di predire con estrema precisione il VO_{2max} , essendo chiaro che per una determinazione esatta dello stesso continueranno ad essere necessarie le classiche metodiche di misurazione diretta dei gas espirati al picco di un test da sforzo massimale. Il vero punto di interesse è rappresentato dalla riproducibilità molto alta dimostrata dagli indici derivati da 1KTWT, che non solo garantisce la confrontabilità di test effettuati da diversi operatori che dovessero avvicinarsi durante il periodo di follow-up, ma soprattutto consente di ritenere reali le variazioni di IFC che si dovessero osservare nel corso del programma riabilitativo. Alcuni dati⁽⁸⁰⁾, suggeriscono che i tradizionali test del cammino predittivi del VO_{2max} siano in grado di misurarne le variazioni se ripetuti sul medesimo soggetto, e che tali variazioni, valutate attraverso test sottomassimali, siano fattori predittivi indipendenti di sopravvivenza nei soggetti cardiopatici.

E' necessario osservare che tutti i soggetti inclusi negli studi di sviluppo, validazione e ripetibilità avevano svolto numerosi altri test con lo stesso protocollo ed avevano quindi confidenza con il cammino su tappeto rotante. E' quindi ragionevole attendersi, nelle valutazioni successive alla prima, un miglioramento della performance al test di marcia legata non solo al miglioramento dello stato funzionale ma anche alla maggior efficienza ottenuta nello svolgimento del test. Del resto è noto che un fenomeno analogo, nel caso di soggetti poco abituati a gestire sforzi strenui come fanno gli atleti di buon livello, si osserva anche nel caso di test da sforzo incrementale ripetuti, come confermato anche nel presente studio di ripetibilità su NBB.

PARTE 2

IL NUOVO TEST DI MARCIA PER LA VALUTAZIONE DIAGNOSTICA E PROGNOSTICA DI SOGGETTI CARDIOPATICI

SOGGETTI E METODI

I soggetti in studio

Hanno partecipato a questa fase dello studio 1016 soggetti maschi, di età compresa tra 25 e 84 anni, le cui caratteristiche antropometriche sono riportate in tabella 30

Tabella 30: caratteristiche antropometriche del gruppo di valutazione prognostica.

| | Media (\pm DS) | Range |
|-------------------------------|------------------------------------|--------------|
| Età (anni) | 61 (\pm 9) | 25-84 |
| Peso (kg) | 81,5 (\pm 11,6) | 42,7-143 |
| Altezza (cm) | 171 (\pm 6) | 152-195 |
| BMI (kg/m²) | 27,6 (\pm 3,4) | 17,4-43,2 |

Sono stati inclusi nello studio i soggetti afferenti al programma di riabilitazione cardiologica in svolgimento presso il Centro Studi Biomedici applicati allo Sport, sede del modulo dipartimentale di Attività Motoria per Patologie Sensibili all'Esercizio Fisico dell'Azienda Ospedaliera Universitaria "S. Anna" di Ferrara. Lo studio ha compreso i soggetti arruolati nel programma riabilitativo dal 1/1/1998 al 15/9/2006.

Nel corso del primo accesso sono stati raccolti i dati anagrafici e un'anamnesi sistematica di ciascun paziente inserendo i dati nella cartella clinica elettronica. I parametri considerati ai fini dello studio sono stati: tipo di patologia, età, storia di fumo, familiarità per malattie cardiovascolari, indice di massa corporea (BMI), presenza di ipertensione, diabete (distinguendo tra tipo I e tipo II), dosaggi ematici di colesterolo totale, colesterolo HDL, trigliceridi ed emoglobina. Inoltre sono state considerate la frazione di eiezione (FE) e l'uso dei seguenti farmaci (Tabella 31): calcio-antagonisti bradicardizzanti, calcio-antagonisti senza effetto cardiaco diretto, nitrati, beta-bloccanti, inibitori dei recettori alfa-1 adrenergici, inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone, diuretici, statine, fibrati, integratori di acidi grassi omega-3, antiaggreganti piastrinici, insulina, ipoglicemizzanti orali.

I soggetti afferenti al programma risultavano possedere eterogenee indicazioni all'inserimento nel programma stesso. Le patologie di pertinenza cardiologica e gli interventi di cardiocirurgia riferiti dai pazienti all'anamnesi sono riportati nella tabella 30. Ciascun soggetto può riportare più di una indicazione.

Tabella caratteristiche cliniche della popolazione studiata.

| Indicazioni cliniche | n. |
|--|-----------|
| Infarto acuto del miocardio | 557 |
| Cardiomiopatia dilatativa | 9 |
| Fattori di rischio senza patologia cardiaca | 8 |
| Cardiopatìa ischemica | 6 |
| Scompenso cardiaco | 2 |
| Anomalo decorso delle coronarie | 2 |
| by-pass A-C | 624 |
| Esiti di Angioplastica | 186 |
| Valvuloplastica o sostituzione valvolare aortica | 77 |
| Valvuloplastica o sostituzione valvolare mitralica | 28 |
| Interventi sui grossi vasi | 22 |
| Anuloplastica o protesi tricuspide | 1 |
| Portatori di Pace maker | 7 |
| Trapianto cardiaco | 3 |
| Altri interventi | 8 |

Tabella 31: farmaci assunti dalla popolazione studiata.

| Classe | Pazienti che assumono il farmaco |
|--|---|
| Antiaggreganti piastrinici | 609 |
| Betabloccanti | 414 |
| Statine | 404 |
| ACE-inibitori | 389 |
| Nitrati | 127 |
| Calcioantagonisti senza effetto cardiaco diretto | 103 |
| Diuretici dell'ansa | 98 |
| Calcioantagonisti ad effetto cardiaco diretto (bradicardizzanti) | 79 |
| Alfa1-litici | 71 |
| Fibrati | 50 |
| Anti-recettore per l'angiotensina II | 49 |
| Tiazidici | 39 |
| Metformina | 38 |
| Omega3 | 36 |
| Ipoglicemizzanti orali | 34 |
| Risparmiatori di potassio | 31 |
| Insulina | 13 |
| Alfa2-agonisti | 1 |

RISULTATI

Raccolta dati funzionali

Ai soggetti in studio è stato calcolato il $VO_2\text{max}_{\text{PRED}}$ in base ai valori ottenuti al test di marcia di 1km effettuato alla presa in carico dalla struttura.

La popolazione è stata suddivisa in quartili sulla base del $VO_2\text{max}_{\text{PRED}}$, come riportato in tabella 32

Tabella 32: Suddivisione della popolazione in quartili secondo il $VO_2\text{max}_{\text{PRED}}$

| Quartile | $VO_2\text{max}_{\text{PRED}}$ |
|------------|--------------------------------|
| I | 9,00 ÷ 19,60 |
| II | 19,61 ÷ 22,50 |
| III | 22,51 ÷ 25,09 |
| IV | 25,10 ÷ 40,46 |

Analizzando le caratteristiche dei diversi quartili è emerso che questi differiscono significativamente tra loro, oltre che per il $VO_2\text{max}_{\text{PRED}}$, anche per le seguenti caratteristiche: età, storia di fumo, BMI, ipertensione, diabete NID, diabete ID, emoglobinemia, glicemia, frazione d'eiezione, familiarità, pregresso IMA e per l'uso di calcioantagonisti senza effetto cardiaco diretto, nitrati, beta-bloccanti, ace-inibitori, diuretici dell'ansa, risparmiatori di potassio, tiazidi, alfa-litici, inibitori del recettore dell'angiotensina II, statine, acidi grassi omega-3 polinsaturi, metformina, insulina, antiaggreganti piastrinici.

Non sono emerse differenze statisticamente significative tra i quartili per quanto riguarda il livello ematico di colesterolo totale, HDL, trigliceridi, storia di rivascolarizzazione, uso di calcioantagonisti ad effetto cardiaco diretto, agonisti dei recettori alfa-2 adrenergici, fibrati ed ipoglicemizzanti orali.

Inoltre i soggetti appartenenti al quarto quartile sono più giovani rispetto a quelli del primo quartile, dimostrano una migliore funzionalità cardiaca valutata in base alla misura della frazione di eiezione, presentano un minor indice di massa corporea, una minor prevalenza di diabete ed ipertensione, anamnesi positiva per IMA, ma una maggior prevalenza di familiarità per malattie cardiovascolari.

Tabella 33: caratteristiche cliniche dei quartili in relazione a VO2maxPRED. I risultati sono espressi come frequenza assoluta o in valore medio±DS.

| | I quartile (N=254) | II quartile (N=254) | III quartile (N=254) | IVquartile (N=254) | P |
|----------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------|
| Età | 63,5±8,8 | 59,9±8,7 | 58,4±8,3 | 57.1±7.4 | <0.001 |
| Fumatori % | 7 | 7 | 16 | 22 | <0,001 |
| Non fumatori % | 39 | 46 | 54 | 61 | |
| Ex fumatori | 200 | 191 | 180 | 160 | |
| IMC | 29.7±3.6 | 27.6±3.2 | 27.1±3,1 | 26.1±2,8 | <0.001 |
| Ipertensione | 122 | 132 | 102 | 87 | <0,001 |
| Diabete NID | 37 | 26 | 28 | 16 | <0,05 |
| Diabete ID | 14 | 9 | 4 | 4 | <0,05 |
| Colesterolo totale | 197±43 | 200±44 | 199±52 | 203±40 | n.s. |
| Colesterolo HDL | 49±14 | 49±13 | 46±13 | 48±13 | n.s. |
| Trigliceridi | 145±89 | 142±73 | 143±80 | 137±71 | n.s. |
| Emoglobina | 13.2±2 | 13.5±1,9 | 13.8±1.9 | 14±1,7 | <0,05 |
| Glicemia | 113±34 | 113±30 | 110±25 | 107±25 | <0,05 |
| FE | 53±11 | 55±11 | 55±11 | 58±10 | <0,001 |
| Familiarità | 82 | 92 | 111 | 124 | <0,001 |
| Rivascolarizzazione | 24 | 29 | 47 | 58 | n.s. |
| Pregresso IMA | 119 | 151 | 150 | 133 | <0,01 |

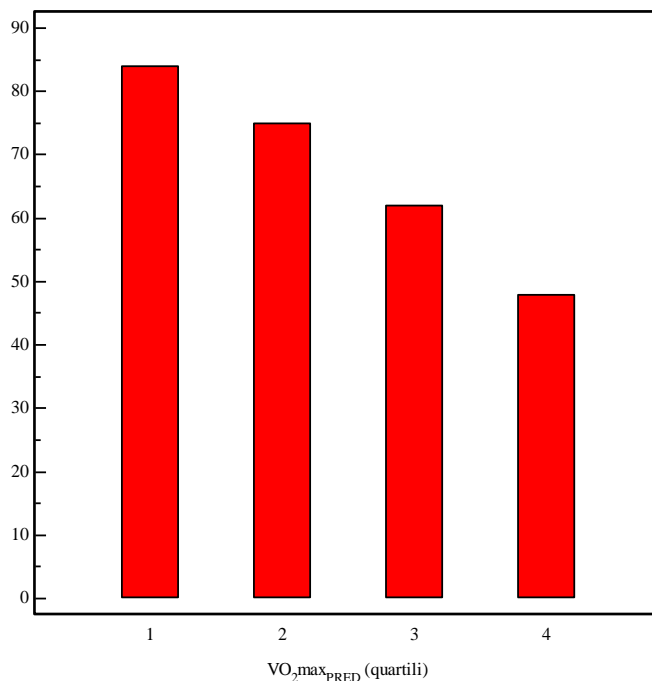
Tabella 34: assunzione di farmaci nei diversi quartili in relazione a VO2maxPRED. I valori sono espressi come frequenza assoluta.

| | I quartile (N=254) | II quartile (N=254) | III quartile (N=245) | IV quartile (N=254) | P |
|---|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|----------|
| Ca antagonisti ad effetto cardiaco diretto | 20 | 19 | 17 | 23 | n.s. |
| Ca antagonisti ad effetto cardiaco indiretto | 37 | 24 | 24 | 18 | <0,05 |
| Nitrati | 42 | 38 | 25 | 22 | <0,05 |
| Beta-bloccanti | 83 | 151 | 127 | 52 | <0,0001 |
| ACE-inibitori | 112 | 109 | 97 | 70 | 0,0004 |
| Diuretici dell'ansa % | 41 | 32 | 15 | 10 | <0,0001 |
| Risparmiatori di potassio | 14 | 9 | 5 | 3 | <0,05 |
| Tiazidi | 15 | 11 | 10 | 3 | <0,05 |
| Alfa1-litici % | 28 | 21 | 14 | 8 | 0,01 |
| Alfa2-agonisti % | 1 | 0 | 0 | 0 | n.s. |
| Anti-ATII % | 11 | 21 | 11 | 6 | <0,05 |
| Statine % | 95 | 124 | 99 | 85 | <0,005 |
| Fibrati % | 14 | 12 | 15 | 9 | n.s. |
| Omega3 % | 4 | 9 | 16 | 7 | <0,005 |
| Metformina % | 18 | 6 | 9 | 5 | <0,01 |
| Ipoglicemizzanti | 13 | 8 | 9 | 4 | n.s. |
| Insulina | 7 | 4 | 0 | 2 | <0,005 |
| Antiaggreganti % | 143 | 171 | 164 | 130 | 0,0005 |

Raccolta dati ospedalizzazione

Abbiamo verificato se esistesse una relazione tra il quartile di attribuzione sulla base di $VO_{2maxPRED}$ ed il rischio di necessitare di almeno un ricovero per degenza ordinaria per tutte le cause nel periodo di osservazione. Durante un follow-up medio di 60 (± 30) mesi, 269 pazienti hanno avuto almeno un ricovero, di cui 84 appartenenti al primo, 75 al secondo, 62 al terzo e 48 al primo quartile, figura 10.

Figura10: numero dei soggetti ospedalizzati divisi per quartile in base ai valori di $VO_{2maxPRED}$



Il rischio di necessitare di almeno un ricovero, corretto per età, è riportato in tabella 35:

Tabella35: rischio di ospedalizzazione per tutte le cause in relazione al quartile di $VO_{2maxPRED}$ di appartenenza, corretto per età.

| | HR | 95% CI | P value |
|-----|------|-------------|---------|
| IV | 0,53 | 0,35 – 0,79 | <0,01 |
| III | 0,71 | 0,5 – 1,01 | n.s. |
| II | 0,89 | 0,65 – 1,22 | n.s. |
| I | 1 | – | - |

Infine è stato calcolato il rischio di essere ricoverati tra i diversi quartili correggendo i risultati per i possibili fattori di confondimento. Ipertensione, uso di omega-3, metformina, calcioantagonisti, statine, insulina, diabete ID, frazione d'eiezione, uso di diuretici tiazidici, inibitori del recettore dell'angiotensina II, emoglobinemia, familiarità, uso di nitrati, glicemia, età, IMC, abitudine al fumo, uso di ACE-inibitori, diabete NID, pregresso IMA, uso di statine, alfa-1 litici, uso di diuretici dell'ansa, calcioantagonisti senza effetto cardiaco diretto, sono stati esclusi dal modello in quanto non influenzavano significativamente l'incidenza di ricoveri.

Nel modello sono stati quindi inclusi età, storia di IMA, uso di beta-bloccanti e di diuretici risparmiatori di potassio. Si osserva un minor rischio di ospedalizzazione per il IV ed il III quartile rispetto ai quartili inferiori, tabella 36.

Tabella 36: rischio di ospedalizzazione per tutte le cause in funzione del quartile di VO₂max_{PRED} di attribuzione. Dati corretti per età, storia di IMA, uso di beta-bloccanti e diuretici risparmiatori di potassio.

| | HR | 95% CI | P value |
|------------|-----------|---------------|----------------|
| IV | 0,53 | 0,36 – 0,79 | <0,01 |
| III | 0,73 | 0,51 – 1,04 | <0,05 |
| II | 0,95 | 0,659– 1,31 | n.s. |
| I | 1 | – | - |

Inoltre il contributo dell'aumento unitario di VO₂max_{PRED} nel determinare il rischio di ospedalizzazione, assumendo un aumento lineare del rischio all'aumentare dei fattori considerati, è risultato pari a 0,94 (95%CI 0,92 – 0,97 p=0,0001). Il contributo delle singole variabili che sono risultate influenzare significativamente questo modello è illustrato in tabella 37. Si noti che nel modello lineare l'età perde la propria significatività statistica.

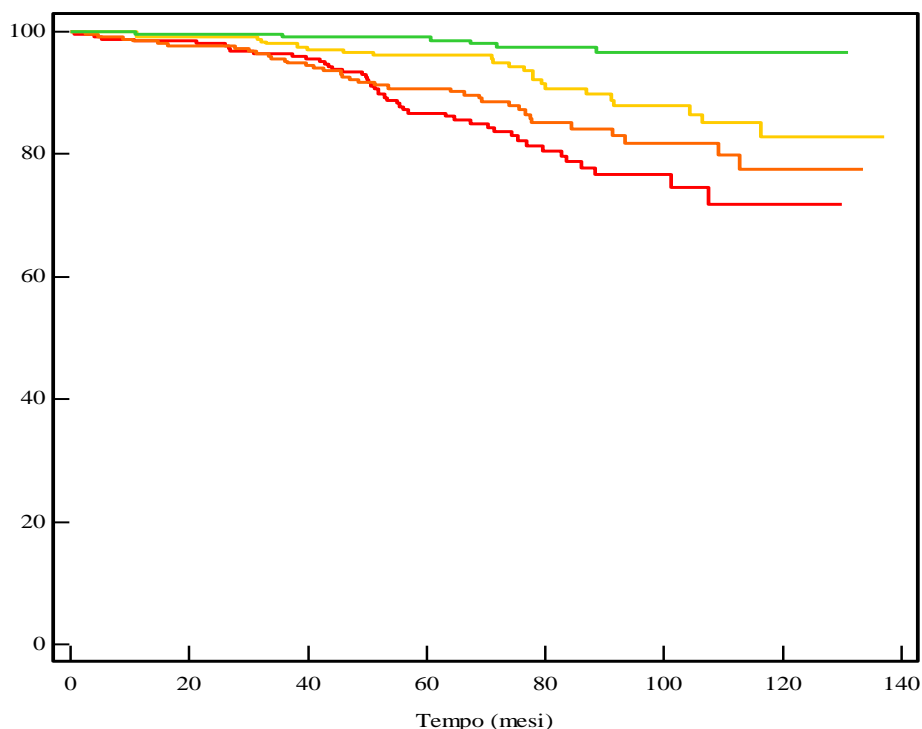
Tabella 37: contributo dell'aumento unitario di ciascuno dei fattori di confondimento individuati al rischio di ospedalizzazione per tutte le cause, assumendo un aumento lineare del rischio all'aumentare di ciascuno dei fattori considerati.

| Covariate | HR | 95% CI | P |
|----------------------------------|-----------|---------------|----------|
| Storia di IMA | 0,7 | 0,5 -0,9 | 0,002 |
| beta-bloccanti | 0,8 | 0,6 – 1,0 | <0,05 |
| Risparmiatori di potassio | 2,0 | 1,1 – 3,5 | 0,02 |
| VO₂PRED | 0,94 | 0,92- 0,97 | 0,0001 |

Raccolta dati mortalità

Durante il follow-up, che ha avuto la durata media di 73 mesi, sono deceduti 103 pazienti, di cui 45 appartenenti al primo quartile, 36 al secondo, 23 al terzo, 6 al quarto quartile.

Figura 11: sono riportate le Curve di Kaplan-Meier riferite alla mortalità tra i quartili.



Si è calcolato il rischio relativo di decesso utilizzando come categoria di riferimento il gruppo di soggetti con capacità di esercizio maggiore (IV quartile), correggendo i risultati per età, tabella 38.

I dati mostrano che il rischio relativo di mortalità per i soggetti attribuiti al primo quartile è quasi cinque volte quello dei soggetti del quarto quartile e che tale rischio diminuisce progressivamente tra i gruppi con VO_{2max}^{PRED} crescente.

Tabella38: rischio relativo (Hazard ratio) di mortalità rispetto al VO_{2max}^{PRED} di ogni quartile (aggiustato per età).

| | HR | 95% CI | p |
|-----|------|-------------|--------|
| IV | 0,21 | 0,08 – 0,51 | <0,001 |
| III | 0,71 | 1,4 – 3,5 | n.s. |
| II | 0,91 | 1,8– 10,7 | n.s. |
| I | 1 | - | - |

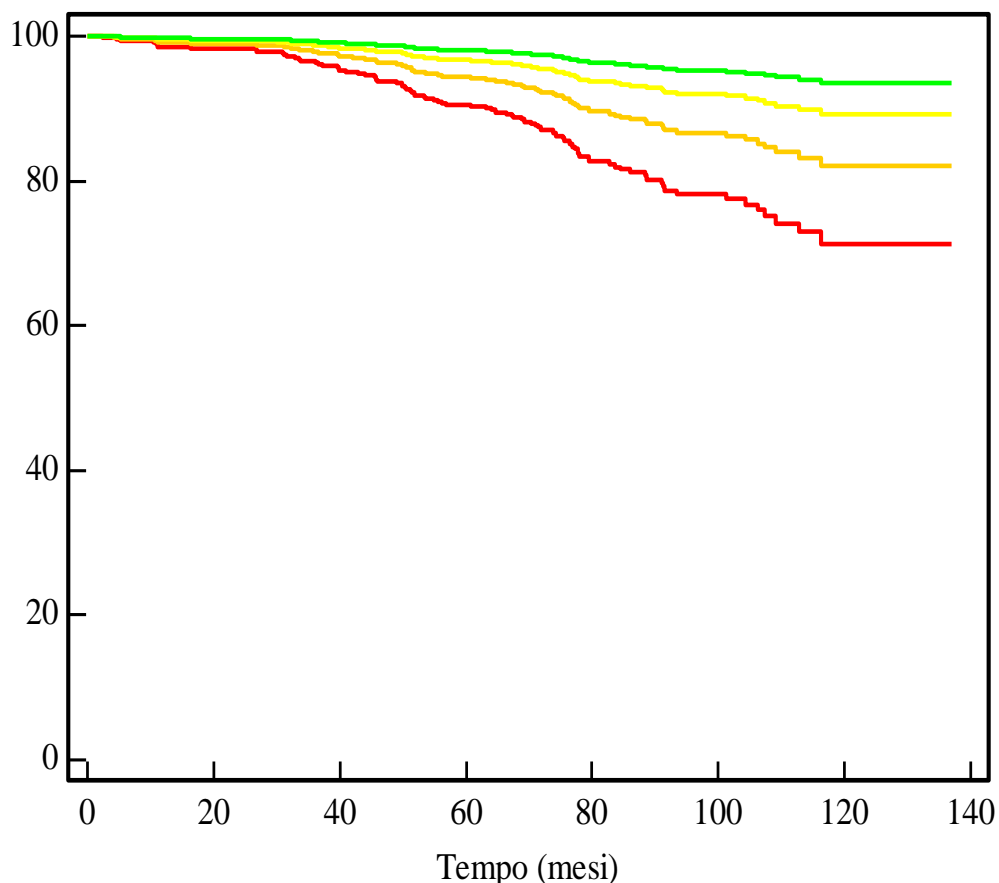
È stato calcolato l'andamento della mortalità tra i diversi quartili, correggendo i risultati per i possibili fattori di confondimento che differivano significativamente fra i gruppi. Familiarità, uso di acidi grassi omega-3 polinsaturi, metformina, calcioantagonisti, inibitori del recettore alfa-1 adrenergico, glicemia, uso di tiazidi, diabete NID, pregresso IMA, uso di antiaggreganti, betabloccanti, ACE-inibitori, ipertensione, frazione di eiezione, emoglobinemia, uso di statine, uso di inibitori del recettore dell'angiotenina II, diabete ID, uso di nitrati e i diuretici risparmiatori di potassio sono stati progressivamente esclusi dal modello in

quanto non influenzavano la mortalità tra i quartili in modo statisticamente significativo. Sono stati quindi considerati età, BMI, dipendenza da nicotina, uso di insulina e di diuretici dell'ansa.

Tabella39: rischio relativo (Hazard ratio) di mortalità rispetto al VO₂max_{PRED} di ogni quartile (corretto per età, IMC, abitudine al fumo di sigaretta, uso di insulina e diuretici dell'ansa)

| | HR | 95% CI | p |
|------------|-------------|--------------------|------------------|
| IV | 0,23 | 0,09 – 0,57 | <0,001 |
| III | 0,71 | 0,39 – 1,29 | n.s. |
| II | 0,94 | 0,58– 1,52 | n.s. |
| I | 1 | - | - |

Figura 12: curve di sopravvivenza in funzione di VO₂max_{PRED} corrette per i fattori di confondimento (P<0,0001)



Come mostrato in tabella 39, il rischio relativo cresce progressivamente al diminuire del valore di VO₂max_{PRED}.

Inoltre il contributo dell'aumento unitario di VO₂max_{PRED} nel determinare il rischio di mortalità per tutte le cause, assumendo un aumento lineare del rischio all'aumentare dei fattori considerati, è risultato pari a 0,8 (95%CI 0,8 – 0,9; p<0,0001). I risultati del modello di regressione utilizzato sono illustrati in tabella 40. Si noti che in quest'ultimo modello età ed abitudine al fumo di sigaretta perdono la loro significatività statistica.

Tabella 40: contributo dell'aumento unitario di ciascuno dei fattori di confondimento individuati alla mortalità per tutte le cause, assumendo un aumento lineare del rischio all'aumentare di ciascuno dei fattori considerati. Per le variabili categoriche (uso di insulina), HR è da ritenersi riferito alla presenza della modalità descritta.

| Fattore di rischio | HR | 95% CI | p |
|---|-----------|---------------|----------|
| VO₂max_{PRED} | 0,8 | 0,8 – 0,9 | <0,0001 |
| IMC | 0,9 | 0,8 – 0,9 | <0,0001 |
| Uso di insulina | 3,4 | 1,4 – 8,5 | <0,01 |

DISCUSSIONE E CONCLUSIONE

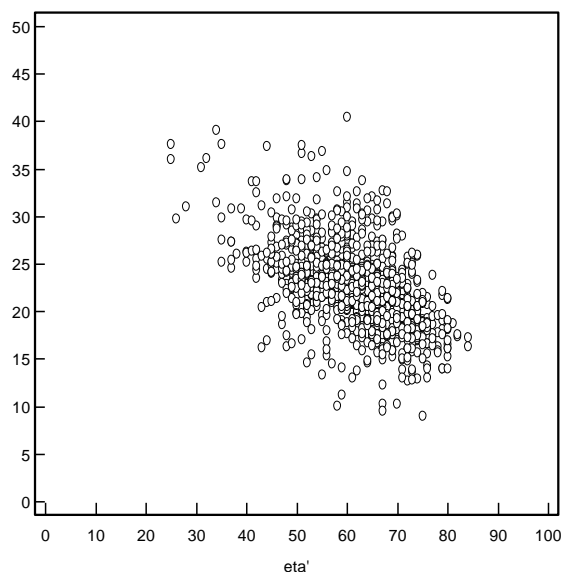
La suddivisione in quartili della popolazione in esame sulla base del $VO_{2maxPRED}$ ha permesso di documentare come il gruppo con i più alti valori di $VO_{2maxPRED}$ presentasse un minor rischio di mortalità, come mostrato dall'andamento delle curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier. Lo stesso risultato era confermato dall'*Hazard Ratio*, che evidenzia che l'appartenenza ai quartili superiori rappresenta un fattore protettivo rispetto alla mortalità per tutte le cause. Il test *for trend* sembra confermare l'esistenza di un effetto tipo dose-risposta tra il livello di $VO_{2maxPRED}$ e sopravvivenza.

Abbiamo poi valutato l'influenza su tale risultato di possibili fattori di confondimento, quali le caratteristiche antropometriche dei soggetti, le loro condizioni cliniche, i fattori di rischio cardiovascolare, e gli eventuali farmaci assunti. Confrontando quindi la distribuzione di tali fattori nei diversi quartili, è emerso che non vi sono differenze significative per quanto concerne il livello ematico di colesterolo totale, HDL, trigliceridi, storia di rivascolarizzazione, uso di calcioantagonisti ad effetto cardiaco diretto, agonisti dei recettori alfa-2 adrenergici, fibrati ed ipoglicemizzanti orali. Per contro, tra i diversi gruppi esistono differenze significative per età, storia di fumo, IMC, ipertensione, diabete NID, diabete ID, emoglobinemia, glicemia, frazione d'ieiezione, familiarità, pregresso IMA e per l'uso di calcioantagonisti senza effetto cardiaco diretto, nitrati, beta-bloccanti, ace-inibitori, diuretici dell'ansa, risparmiatori di potassio, tiazidi, alfa-litici, inibitori del recettore dell'angiotensina II, statine, acidi grassi omega-3 polinsaturi, metformina, insulina, antiaggreganti piastrinici. I soggetti dei quartili più bassi sono quindi più anziani e con un maggior indice di massa corporea (età e BMI meritano particolare attenzione, poiché sono variabili considerate anche dall'equazione predittiva del VO_{2max}); si tratta di pazienti con una maggior necessità di utilizzare farmaci indicati per il controllo di patologie cardiovascolari quali ipertensione, angina pectoris, scompenso cardiaco e per il controllo della glicemia, con maggiori livelli glicemici, una maggior prevalenza di diabete e ipertensione, anamnesi positiva per IMA e una minor prevalenza di familiarità per malattie cardiovascolari.

Dopo aver quindi corretto i dati per le variabili risultate incidere in modo significativo sull'*Hazard Ratio* (età, BMI, abitudine al fumo di sigaretta, uso di insulina e di diuretici dell'ansa), si è osservato che il valore del $VO_{2maxPRED}$ rimane un fattore predittivo indipendente della mortalità.

I nostri risultati confermerebbero quindi che il valore del VO_{2max} predetto a partire dai dati forniti dal 1KTWT sia un fattore prognostico indipendente per la mortalità in soggetti cardiopatici in riabilitazione cardiologica (HR=6 per il quartile a minor capacità d'esercizio rispetto ai quartili minori). Inoltre, si è dimostrato che, in media, il rischio di mortalità diminuisce del 20% per ogni punto di aumento di $VO_{2maxPRED}$.

Figura13: andamento di $VO_{2maxPRED}$ in rapporto all'età



I nostri risultati confermerebbero quindi che il valore del $VO_{2maxPRED}$ a partire dai dati forniti dal 1KTWT

sia un fattore prognostico indipendente per la mortalità in soggetti cardiopatici in riabilitazione cardiologica. Abbiamo osservato che in tutti i nostri modelli, a parità di età ed indice di funzionalità aerobica, l'indice di massa corporea appare avere un ruolo protettivo. In altre parole, confrontando due soggetti di pari età, l'uno sovrappeso e l'altro normopeso, che ottengono lo stesso indice, il soggetto sovrappeso risulta avere un rischio complessivo minore rispetto al soggetto magro. Tale dato appare, ad un'analisi superficiale, in contrasto con quanto comunemente accettato. In realtà il soggetto sovrappeso, per ottenere lo stesso risultato del magro, dovrà aver camminato più velocemente con la stessa frequenza cardiaca, pur trasportando un peso superiore. In altre parole, dovrà essere molto più allenato e verosimilmente godrà di un rapporto massa magra/massa grassa più favorevole. Il dato appare quindi in accordo con quanto descritto in letteratura rispetto ai soggetti obesi che si sottopongono ad elevati carichi di allenamento.

Abbiamo voluto confermare il valore prognostico del dato verificando se esiste una relazione tra questo e la necessità di ricovero in degenza ordinaria. La suddivisione in quartili della popolazione in esame sulla base del $VO_{2maxPRED}$ ha permesso di documentare come il gruppo con i più alti valori di $VO_{2maxPRED}$ presentasse un minor rischio di ospedalizzazione per tutte le cause. Lo stesso risultato era confermato dall'*Hazard Ratio*, che evidenzia che l'appartenenza ai meno performanti rappresenta un fattore di rischio per l'ospedalizzazione per tutte le cause.

Dopo aver quindi corretto i dati per le variabili risultate incidere in modo significativo sull'*Hazard Ratio* (età, storia di IMA, uso di farmaci beta-bloccanti ed uso di diuretici risparmiatori di potassio), si è osservato che il valore del $VO_{2maxPRED}$ rimane un fattore predittivo indipendente della mortalità (HR=2,0 per il quartile meno performante rispetto al più performante).

I nostri risultati confermano quindi che il valore del $VO_{2maxPRED}$ a partire dai dati forniti dal 1KTWT è un fattore prognostico predittivo indipendente di riospedalizzazione per soggetti maschi inseriti in un programma di riabilitazione cardiologica.

Velocità e $VO_{2maxPRED}$ si sono dimostrati entrambi fattori dotati di valore prognostico indipendente, riflettono la capacità di esercizio del soggetto e sono valutabili attraverso il medesimo test. Si tratta infatti di un valore influenzato da importanti parametri, come velocità di cammino, BMI e frequenza cardiaca massima (età nel caso dei BB). La loro valutazione integrata consente a nostro avviso di rendere disponibile al paziente un indicatore sintetico dei vantaggi ottenuti dall'adesione al programma riabilitativo, facilitando il compito del medico impegnato a garantire l'adesione al programma stesso, caratteristiche queste comuni a $VO_{2maxPRED}$.

L'allungamento dell'aspettativa di vita dei soggetti che hanno subito un evento cardiovascolare acuto fa sì che programmi di riabilitazione cardiologica debbano farsi carico di un follow-up che può facilmente superare i dieci anni.

BIBLIOGRAFIA

1. Rehabilitation after cardiovascular diseases, with special emphasis on developing countries. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1993; 831:1-122.
2. Grazzi G, Mazzoni G, Codecà L. La riabilitazione del soggetto cardiopatico. Riabilitazione e prevenzione cardiologica. Da Basaglia N (ed.) *Trattato di medicina riabilitativa*. Milano ediErmes
3. Niebauer J. et al.: Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997;96:2534-41
4. Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations. Hospital. 2002. <http://www.jcaho.org/htba/hospital/index.htm>
5. Guidelines for Cardiac Rehabilitation and Secondary Prevention Programs. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation 4th ed. (Eds): Champaign, IL: *Human Kinetics* 2004
6. AHA/ACC Guidelines for Preventing Heart Attack and Death in Patients With Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Smith S.C., et al. Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association and the American College of Cardiology Goals and Intervention Recommendations. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38(5):1581-1583.
7. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Laurel MS. Heart rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999;341:1351-57
8. Martison BC, O'Connor PJ, Pronk NP. Physical inactivity and short-term all-cause mortality in adults with chronic disease. *Arch Intern Med.* 2001;161:1173-1180
9. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J med* 2001;345:892-901
10. Ades PA, Grunvald MH. Cardiopulmonary exercise testing before and after conditioning in older coronary patients. *Am Heart J* 1990; 120: 585-9
11. Lehninger A. et al., *Principi di Biochimica*, pp.586-613. 1994, Bologna, Zanichelli editore.
12. Wasserman K., et al, (Eds): *Principles of exercise testing and interpretation*. 1999 Baltimore, Lippincott, Williams and Wilkins,
13. American College of Sports Medicine Resource. *Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription*. 5th edition (Eds): Baltimore, MD, Lippincott, Wilkins & Williams, 2005
14. Day J.R. et al. : *The maximally attainable VO₂ during exercise in humans: the peak vs. maximum issue*. *J Appl Physiol* 2003; 95:1901-1907.
15. McArdle WD, Katch FI, Katch VL (ed.). *Exercise physiology – energy, nutrition and human performance*. 4th edition. 1996. Amherst MA: Wilkins & Williams, 2005: 187-206
16. Mitchell JH, Sproule BJ, Chapman CB. The physiological meaning of the maximal oxygen intake test. *J Clin Invest* 1958;37:538-47
17. Pober D.M., Freedson P.S., Kline G.M, McInnis K.J., Rippe J.M. (2002). Development and Validation of a One-Mile Treadmill Walk Test to Predict Peak Oxygen Uptake in Healthy Adults Ages 40 to 79 Years. *Can. J. Appl. Physiol.* 2002;27(6):575-588
18. Kline GM, Porcari JP, Hintermeister R, Freedson PS, Ward A, McCarron F, Ross J, Rippe J. Estimation of VO₂max from a one-mile track, gender, age and body weight. *Med Sci Sports Exerc* 19:253-259,1987.
19. Dal Monte Antonio, Faina Marcello “Valutazione dell’atleta” , analisi funzionale e biomeccanica della capacità di prestazione, UTET 1999.
20. Jerome L. Fleg, Ileana L. Piña, Gary J. Balady, Bernard R. Chaitman, Barbara Fletcher et al. “Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Applications “An Advisory From the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association, *Circulation*. 2000;102:1591.
21. Dean E. Mobilization and exercise. In: Frownfelter D, Dean E, eds. *Principles and Practise of Cardiopulmonary Physical Therapy*. 3rd ed. St. Luis, Mo: Mosby; 1996:265-298
22. Oja P., Laukkanen R. Pasanen M., Tyry T., Vuori I. A 2 Km walking test for assessing the cardio-respiratory fitness of healthy adults. *Int. J. Sports Med.* 12: 356-362, 1991.
23. Enright L. Paul, McBurnie Mary Ann, Bittner Vera, Tracy Russel et al. “The 6-min Walk Test. A quick Measure of Functional status in Elderly Adults”, *CHEST*, 123/2, 2003
24. J. Norris, K. Granata, M. Mitros, E. Byrne, A. Marsh, “Effect of augmented plantarflexion power on

- preferred walking speed and economy in young and older adults”, *Gait & Posture*, Volume 25, Issue 4, Pages 620-627
25. Lucas C, Stevenson LW, Johnson W et al “The 6-min walk and peak oxygen consumption in advanced heart failure: aerobic capacity and survival”, *Am Heart J* 1999; 138:618-24
 26. Cooper KHA. A means of assessing maximal oxygen uptake. *JAMA* 203:135-138, 1968.
 27. McNaughton L, Hall P, Cooley D. Validation of several methods of estimating maximal oxygen uptake in young men., *Percept Mot Skills*. 1998 Oct;87(2):575-8
 28. George J, Fellingham C, Fisher A. A modified version of the Rockport fitness walking test for college men and women. *Res Quart Exerc Sport* 1998;69:205-9.
 29. Rintala P, Dunn JM, McCubbin JA, Quinn C. Validity of a cardiorespiratory fitness test for men with mental retardation., *Med Sci Sport. Exerc.*1992 Aug;24(8):941-5
 30. Dolgener FA, Hensley LD, Marsh JJ, Fjelstul JK Validation of the Rockport Fitness Walking Test in college males and females, *Res Q Exerc Sport*. 1994 Jun;65(2):152-8
 31. Widrick J., Ward A., Ebbeling C., Clemente E., Rippe J.M. (1992). Treadmill Validation of an Over-Ground Walking Test to Predict Peak Oxygen Consumption
 32. Raija Laukkanen “Development and Evaluation of a 2-km walking Test for Assessing Maximal Aerobic Power of Adults in Field Conditions”, Academic dissertation, Department of Physiology, 1993, UKK Institute Tampere, Finland.
 33. Laukkanen R, Oja P, Pasanen M, Vuori I. Validity of a two-kilometer walking test for estimating aerobic power in overweight adults. *Int J Obes* 16:263-268, 1992.
 34. Laukkanen R, Oja P, Pasanen ME, Vuori I. Criterion validity of a two-kilometer walking test for predicting the maximal oxygen uptake of moderately to highly active middle-aged adults. *Scand J Med Sci Sports* 3:1993.
 35. Ebbeling CB, Ward A, Puleo EM, et al. Development of a single stage submaximal walking test. *Med Sci Sport Exercise*. 1991; 23:966-973.
 36. Leger LA, Lambert J, Mercier D. Predicted VO₂max and maximal speed for a multisage 20-m shuttle run in 7000 Quebec children aged 6-17. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;15:142-143
 37. Leger LA, Mercier D, Gadoury C, Lamber J. The multistage 20 meter shuttle run for aerobic fitness. *J Sports Sci*. 1988;6:93-101.
 38. Leager LA, Lambert J. A maximal multistage 20-m shuttle run test to predict VO₂max. *Eur J Appl Physiol*. 1982;49:1-12.
 39. Bassey EJ, Fentem PH, MacDonald IC, Scriven PM. Self-paced walking as a method for exercise testing in elderly and young men. *Clin Sci Mol Med Suppl*. 1976;51:609-612.
 40. McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR. Twelve –minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *Br Med J*.1976;1:822-823.
 41. Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake:correlation between field and treadmill testing. *JAMA*.1968;203:201-204.
 42. The validity of predicting maximal oxygen uptake from a percentually-regulated exercise test. *Eur J Appl Physiol* 2005; 94:221-22.
 43. Eston RG, Williams JG. Reliability of ratings of perceived effort regulation of exercise intensity. *British Journal of Sports Medicine* 1988;22:153-155.
 44. Faulkner J, Parfitt G, Eston R. Prediction of maximal oxygen uptake from the ratings of perceived exertion and heart rate during a percentually-regulated sub-maximal exercise test in active and sedentary participants. *Eur J Appl Physiol* 2007; 101: 397-407.
 45. Eston RG, Faulkner JA, Mason EA, Parfitt G. The validity of predicting maximal oxygen uptake from percentually regulated graded exercise tests of different durations. *Eur J Appl Physiol* 2006; 97: 535-41.
 46. Newman AB, Haggerty CL, Kritchevsky SB, Simonsick EM, Health ABC Collaborative Research Group. Walking performance and cardiovascular response: associations with age and morbidity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003; 58A: 715-20.
 47. Gayda M, Choquet D, Temfemo A, Ahmaidi S. Cardiorespiratory fitness and functional capacity assessed by the 20-meter shuttle walking test in patients with coronary artery disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84: 1012-6
 48. Fleg JL, Piña IL, Balady GJ, Chaitman BR, Fletcher BR, Lavie C, Limacher MC, Stein RA, Williams M, Bazzarre T. Assessment of Functional Capacity in Clinical and Research Applications.

- Circulation*. 2000;102:1591
49. Laukkanen JA, Kurl S, Salonen JT, Lakka TA, Rauramaa R. Peak oxygen pulse during exercise as a predictor for coronary heart disease and all cause death. *Heart* 2006;92:1219-1224
 50. Sandvik L, Jan Erikssen J, Erik Thaulow E, Gunnar Erikssen G, Reidar Mundal R, and Kaare Rodahl K. Physical Fitness as a Predictor of Mortality among Healthy, Middle-Aged Norwegian Men. *N Engl J Med* 1993; 328:533/537
 51. Sui X, LaMonte MJ, Blair SN. Cardiorespiratory Fitness as a Predictor of Nonfatal Cardiovascular Events in Asymptomatic Women and Men. *American Journal of Epidemiology* 2007 165(12):1413-1423
 52. Lakka TA, Venalainen JM, Rauramaa R, Salonen R, Tuomilehto J, Salonen JT. Relation of Leisure-Time Physical Activity and Cardiorespiratory Fitness to the Risk of Acute Myocardial Infarction in Men. *New Engl J Med*. 1994; 330: 1549-54
 53. Morrow K, Morris CK, Froelicher VF, Hideg A, Hunter D, Johnson E, Kawaguchi T, Lehmann K, Ribisl PM, Thomas R, Ueshima K, Froelicher E, Wallis J. Prediction of Cardiovascular Death in Men Undergoing Noninvasive Evaluation for Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med*.1993;118(9): 689-695
 54. Weiner DA, Ryan TJ, Parsons L, Fisher LD, Chaitman BR, Sheffield LT, Tristani FE. Long-term prognostic value of exercise testing in men and women from the coronary artery surgery study (CASS) registry. *The American Journal of Cardiology*. 1995; 75(14):865-870
 55. Roger VL, Jacobsen SJ, Pellikka PA, Miller TD, Bailey KR, Gersh BJ. Prognostic Value of Treadmill Exercise Testing. A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota. *Circulation*.1998;98:2836-41
 56. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, Rogers WJ, McIntyre KM, Bangdiwala SI, Kronenberg MW, Kostis JB, Kohn RM, Guillootte M, et al. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA*. 1993;270:1702
 57. Newman AB, Simonsick EM, Naydek BN, et al. Association of long-distance corridor walk performance with mortality, cardiovascular disease, mobility limitation, and disability. *JAMA* 2006; 295: 2018-26
 58. National Institute of Health. Consensus Development Panel on Physical Activity and Cardiovascular Health. *JAMA* 1996;
 59. Goraya TY, Jacobsen SJ, Pellikka PA, et al. Prognostic value of treadmill exercise testing in elderly person. *Ann Intern Med* 2000; 132: 862-70
 60. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, Al-Hani AJ, Black HR. Exercise Capacity and the Risk of Death in Women. *Circulation*. 2003;108:1554-59
 61. Wei M, Kampert JB, Barlow CE, Nichaman MZ, Gibbons LW, Paffenbarger RS, Blair SN. Relationship Between Low Cardiorespiratory Fitness and Mortality in Normal-Weight, Overweight, and Obese Men. *JAMA*. 1999;282:1547-53.
 62. Blair SN, Kampert JB, Kohl HW, Barlow CE, Macera CA, Paffenbarger RS, Gibbons LW. Influences of cardiorespiratory fitness and other precursors on cardiovascular disease and all-cause mortality in men and women. *JAMA*.1996;276:205
 63. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The Association of Changes in Physical-Activity Level and Other Lifestyle Characteristics with Mortality among Men. *N Engl J Med*. 1993;328:538-45
 64. US Department of Health and Human Services: Physical activity and health: a report of the Surgeon General. Atlanta, Ga: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, 1996.
 65. Shepard RJ, Balady GJ. Exercise as Cardiovascular Therapy. *Circulation*. 1999;99:963-72
 66. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kälberer B, Weiss C, von Hodenberg E, er Schlierf G, Schuler G, Zimmermann R, Kübler W. Attenuated Progression of Coronary Artery Disease After 6 Years of Multifactorial Risk Intervention Role of Physical Exercise *Circulation*. 1997;96:2534-2541
 67. King AC, Haskell WL, Young DR, Oka RK, Stefanick ML. Long-term Effects of Varying Intensities and Formats of Physical Activity on Participation Rates, Fitness, and Lipoproteins in Men and Women Aged 50 to 65 Years. *Circulation*. 1995;91:2596-2604.
 68. Ferguson RJ, Petitclerc R, Choquette G, Chaniotis L, Gauthier P, Huot R, Allard, Jankowski L,

- Campeau L. Effect of physical training on treadmill exercise capacity, collateral circulation and progression of coronary disease. *The American Journal of Cardiology*. 1974;34(7):764-69
69. Nagy E, Janszky I, Eriksson-Berg M, Al-Khalili F, Schenck-Gustafsson K. The effects of exercise capacity and sedentary lifestyle on haemostasis among middle-aged women with coronary heart disease. *Thromb Haemost* 2008; 100: 899–904
70. Hagberg JM, Montain SJ, Martin WH, Ehsani AA. . *The American Journal of Cardiology*. 1989; 64 (5): 348-53
71. Goldsmith RL, Bigger JT, Effect of exercise training in 60- to 69-year-old persons with essential hypertension Steinman RC, Fleiss JL. Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:552-558
72. Blair SN, Powell KE, Bazzarre TL, Early JL, Epstein LH, Green LW, Harris SS, Haskell WL, King AC, Koplan J, Marcus B, Paffenbarger RS, Yeager KK. Physical Inactivity. Workshop V. *Circulation* 1993;88:1402-05
73. Jolliffe JA et al.: Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease (Cochrane Review). In: Cochrane Library, 4, 2000
74. Jolliffe J., Rees K., Taylor R., et al. Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. Cochrane Database Syst Rev. 2001.
75. Jolliffe JA et al.: Exercise-based rehabilitation for coronary heart disease. The Cochrane database of systematic reviews, 2 , 2004.
76. Cinzi.C (2006) Un indice di funzionalità cardiocircolatoria come valore predittivo della sopravvivenza in pazienti cardiopatici. Tesi di laurea, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Corso di Laurea in Scienze Motorie, Università degli Studi di Ferrara
77. Lavezzi E (2008) La variazione di un indice di funzionalità cardiocircolatoria come valore predittivo della sopravvivenza di soggetto cardiopatici. Tesi di laurea, Facoltà di Medicina e Chirurgia, Corso di Laurea in Scienze Motorie, Università degli Studi di Ferrara.
78. Lohman T.G. “Skinfolds and body density and their relation to body fatness: a review” *Hum.Biol* 53:181-225, 1981
79. Soliani Lamberto “Manuale di statistica per la ricerca e la professione”, Dip. Di scienze ambientali, Università di Parma 2007
80. Laukkanen RMT, Kukkonen-Harjula TK, Oja P, Pasanen ME, Vuori IM. Prediction of Changes in maximal aerobic power by the 2-km walk test after walking training in middle-aged adults. *Int J Sports Med*. 1999; 20: 113-16