



UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI FERRARA
- EX LABORE FRUCTUS -

CENTRO INTERDIPARTIMENTALE
CENTRO STUDI BIOMEDICI
APPLICATI ALLO SPORT

Comorbilità, disfunzione endoteliale ed esercizio fisico

Eva Bernardi

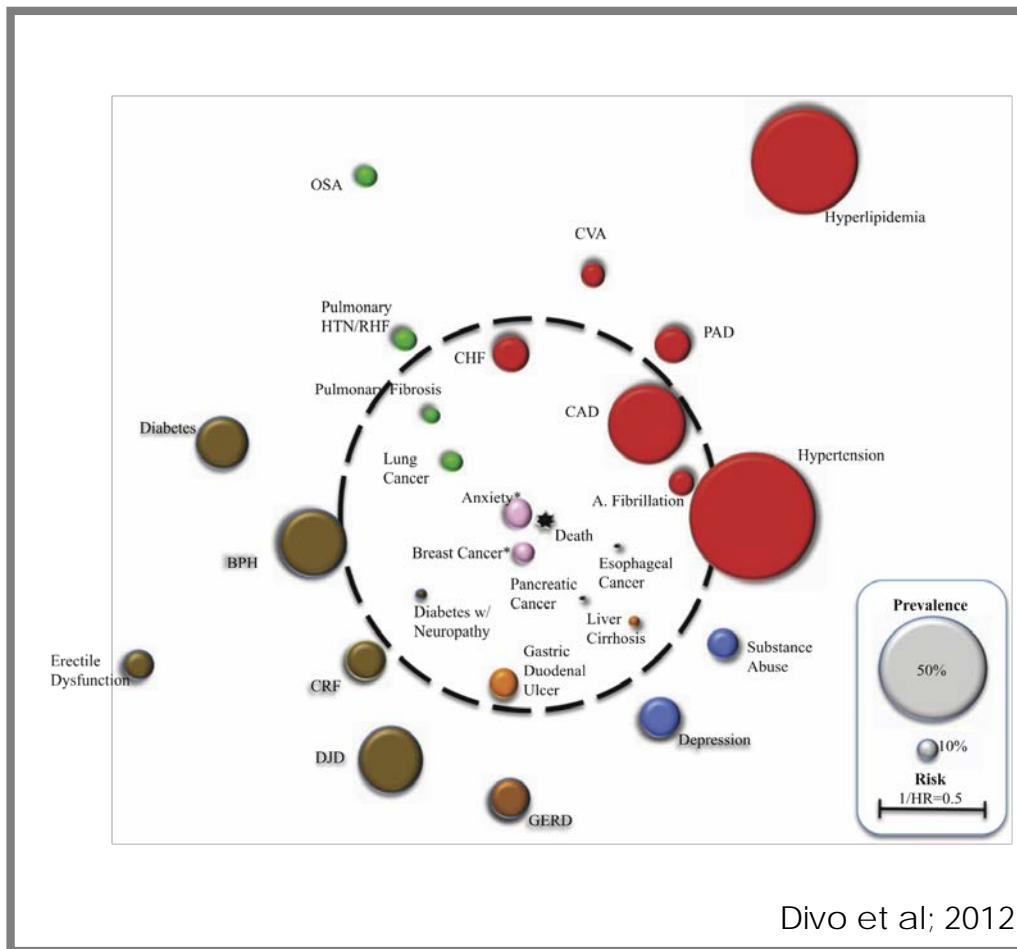
Ferrara, 6 Novembre 2015

Asma, BPCO ed esercizio fisico



Asma, BPCO
ed Esercizio Fisico

BPCO e Comorbidità

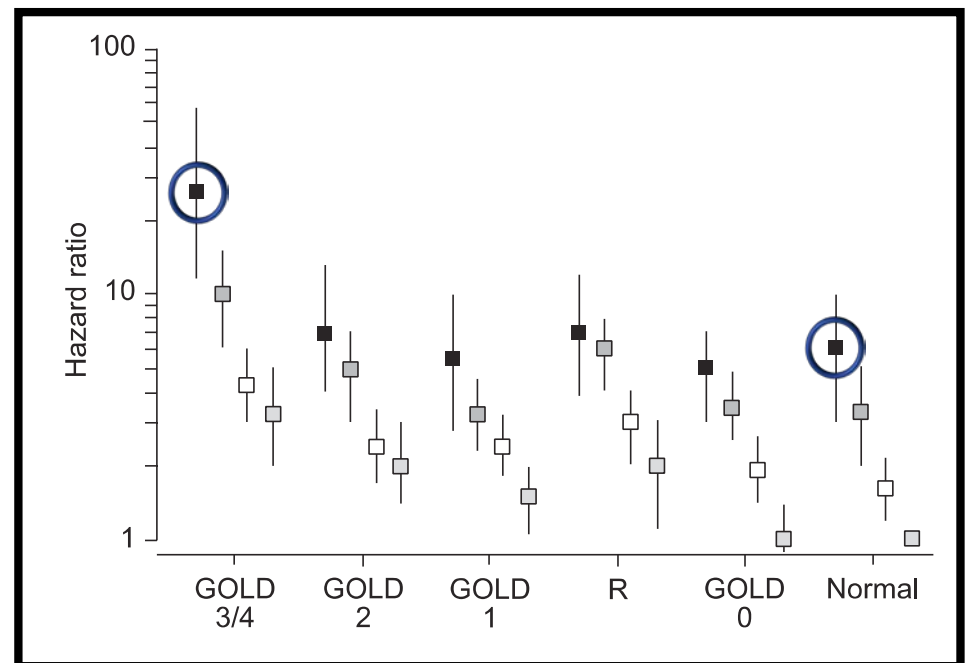


La BPCO è una malattia multisistemica complessa, frequente, caratterizzata da comorbidità multiple che contribuiscono ai sintomi, alle riacutizzazioni e alla mortalità

Divo et al; 2012

- ✓ Il rischio di morte è influenzato sia dal grado di severità della patologia sia dalla presenza di concomitanti patologie croniche, soprattutto cardiovascolari
- ✓ Mannino¹ ha dimostrato che il rischio di morte entro 5 anni nei soggetti BPCO (stadio GOLD 3-4) è del 20-22% mentre nei soggetti sani è del 9%

- ✓ Nei pz BPCO la prevalenza e la probabilità di sviluppare una cardiopatia ischemica sono più elevate rispetto ai controlli²⁻⁴



Mannino et al; 2008

Meccanismi di aumento del rischio cardiovascolare nella BPCO¹

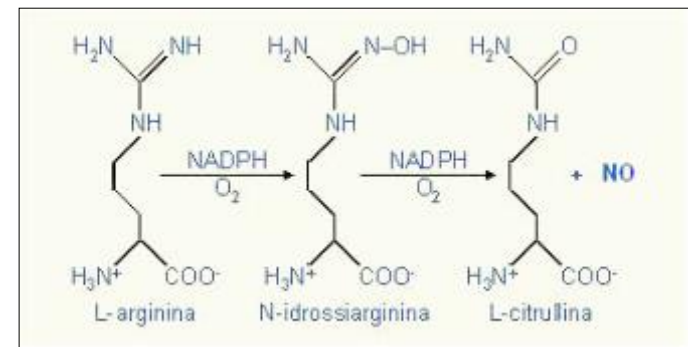
Tradizionali fattori di rischio	Nuovi fattori di rischio
FEV ₁	Infiammazione sistemica
Fumo	Disfunzione vascolare
Dislipidemia	Degradazione del t. connettivo
Ipertensione	Stress ossidativo
Diabete	Stress fisiologico (ipossiemia)
Obesità	
Inattività fisica	

“Arterial stiffness plays a central role and is a strong independent predictor of cardiovascular events beyond classic cardiovascular risk factors”

(Vivodtze et al, Chest 2014:)

Funzione endoteliale

- ✓ Capacità del vaso di rispondere a stimoli fisici e chimici al fine di autoregolare il tono e il flusso sanguigno¹
- ✓ Funzione strettamente associata alla biodisponibilità di NO
- ✓ La produzione di NO è attivata da una serie di stimoli come ad esempio lo stiramento della parete vasale



Come si valuta?

Ischemia

Iperemia reattiva: *laminar shear*

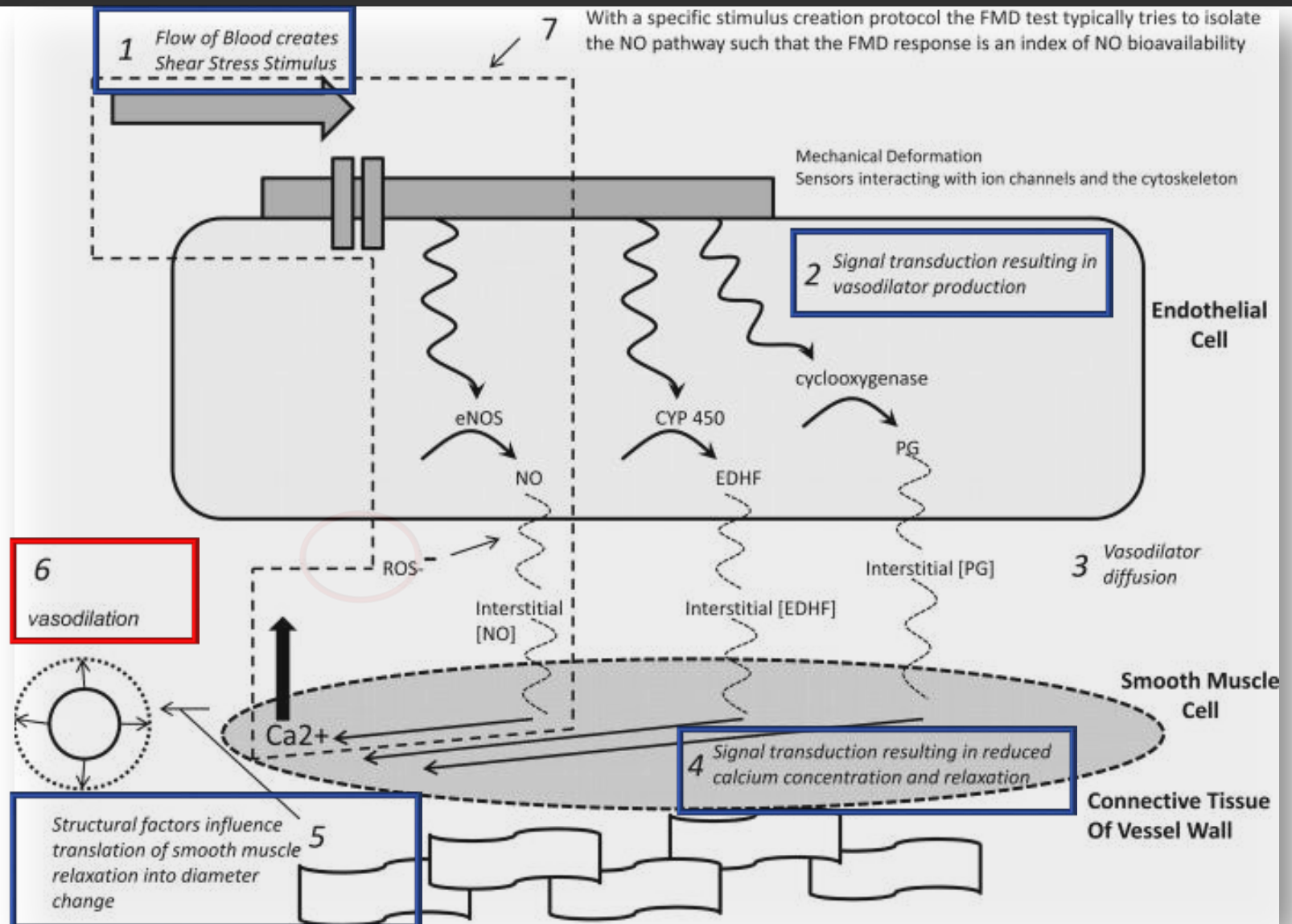
Vasodilatazione (FMD)

Funzione endotelio
dipendente

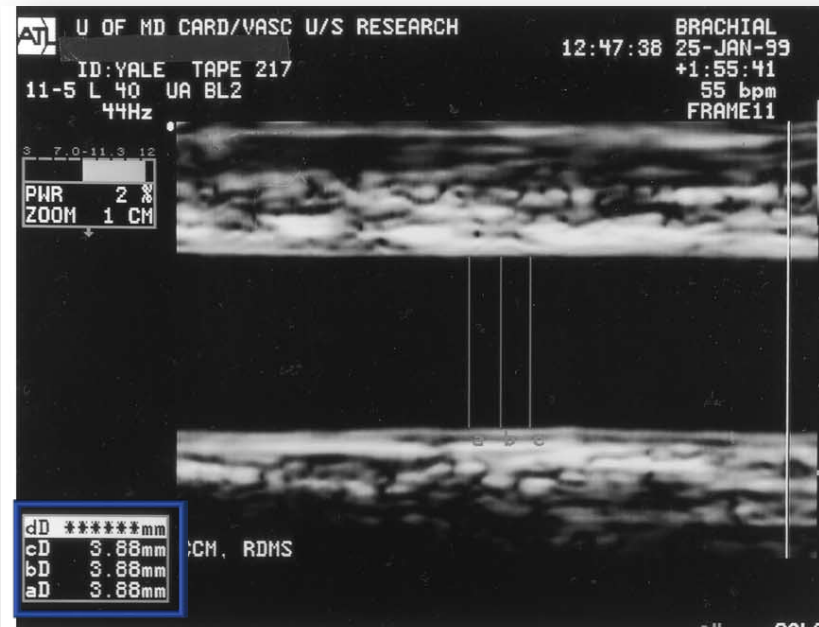
Biodisponibilità del NO



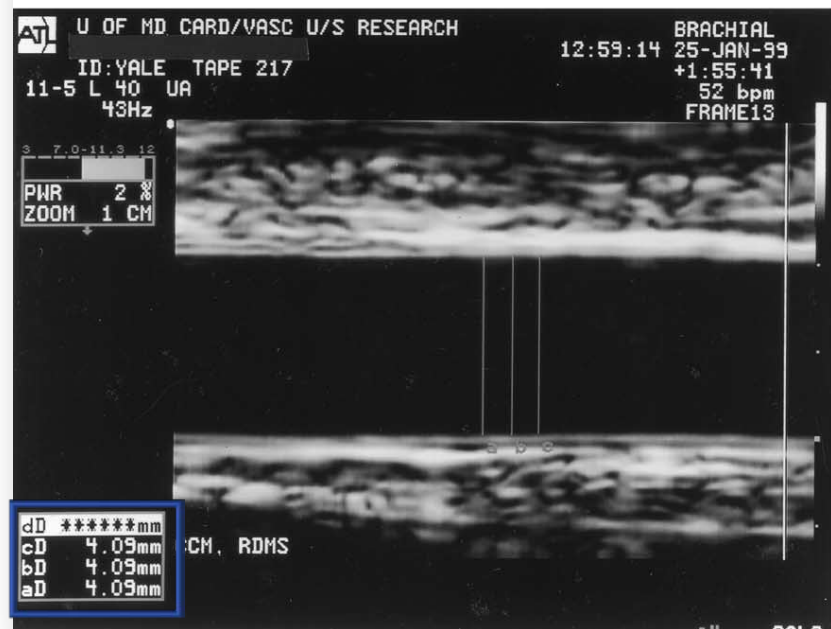
Flow mediated dilatation (FMD)



FMD è la differenza fra il diametro basale e il diametro al picco (espressa in percentuale)



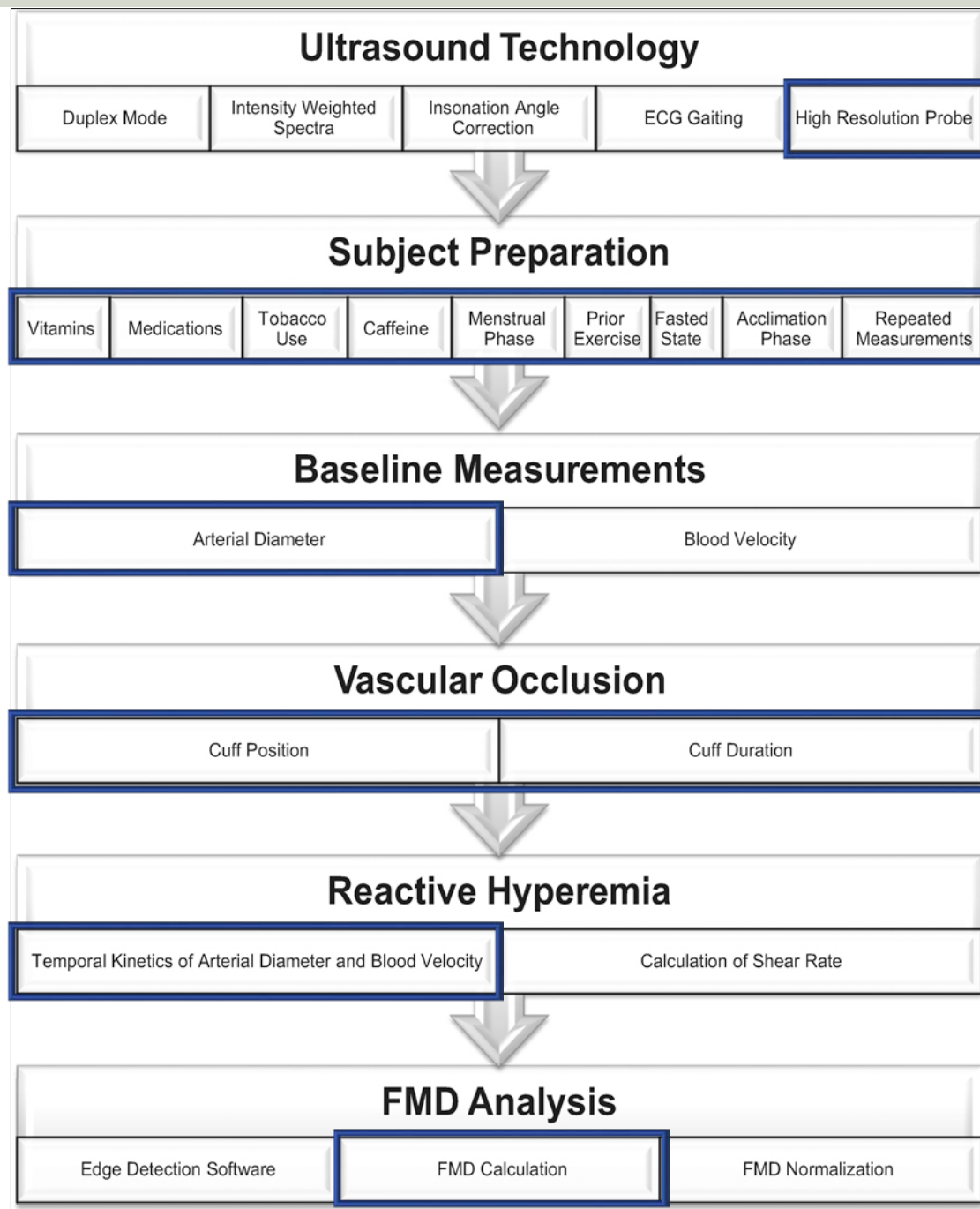
A



B

Figure 3. Ultrasound image of the brachial artery at (A) baseline and (B) 1 mm after hyperemic stimulus. Corretti MC et al. JACC, 2002

Quali sono i punti chiave?



Quali sono le patologie coinvolte?

Cardiovascular
Coronary artery disease
Hypertension
Heart failure

Endocrine/metabolic
Diabetes mellitus (types 1 and 2)
Insulin resistance syndrome
Hyperparathyroidism
Hyperhomocysteinemia

Obesity
Dyslipidemia
Increased low-density lipoprotein (LDL)
Decreased high-density lipoprotein (HDL)
Increased lipoprotein (a) (Lp(a))

Syndrome X
Obstetric/gynecologic
Pregnancy-induced hypertension preeclampsia
Menopause

Infectious
Sepsis
Chagas disease

Pulmonary
Obstructive sleep apnea
Pulmonary hypertension

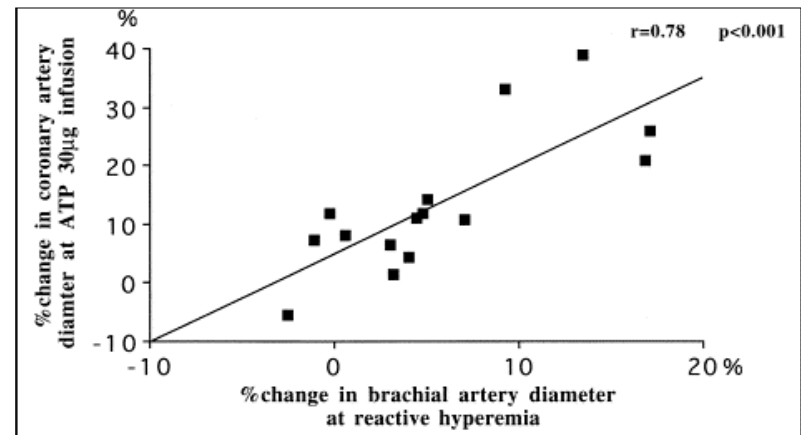
Rheumatic
Vasculitis

Toxic
Cocaine abuse
Cigarette smoking

Other
Advanced age
Family history of coronary artery disease

Perché è importante studiarla?

- ✓ La disfunzione endoteliale è associata a molti fattori di rischio cardiovascolare^{1,2} e all'insorgenza di eventi vascolari clinicamente significativi^{3,4} (es. aterosclerosi)
- ✓ Interventi mirati (farmacologici e non) sulla modificazione dei fattori di rischio dimostrano un miglioramento in questo parametro⁵
- ✓ C'è una stretta correlazione fra la funzione endoteliale a livello dell'arteria brachiale e quella coronarica ($r=0.78$)⁶



1. Pepine CJ et al. Clin Cardiol, 1998; 2. Moyna NM et al. Acta Physiol Scand, 2004; 3. Celermajer DS et al. Lancet, 1992;

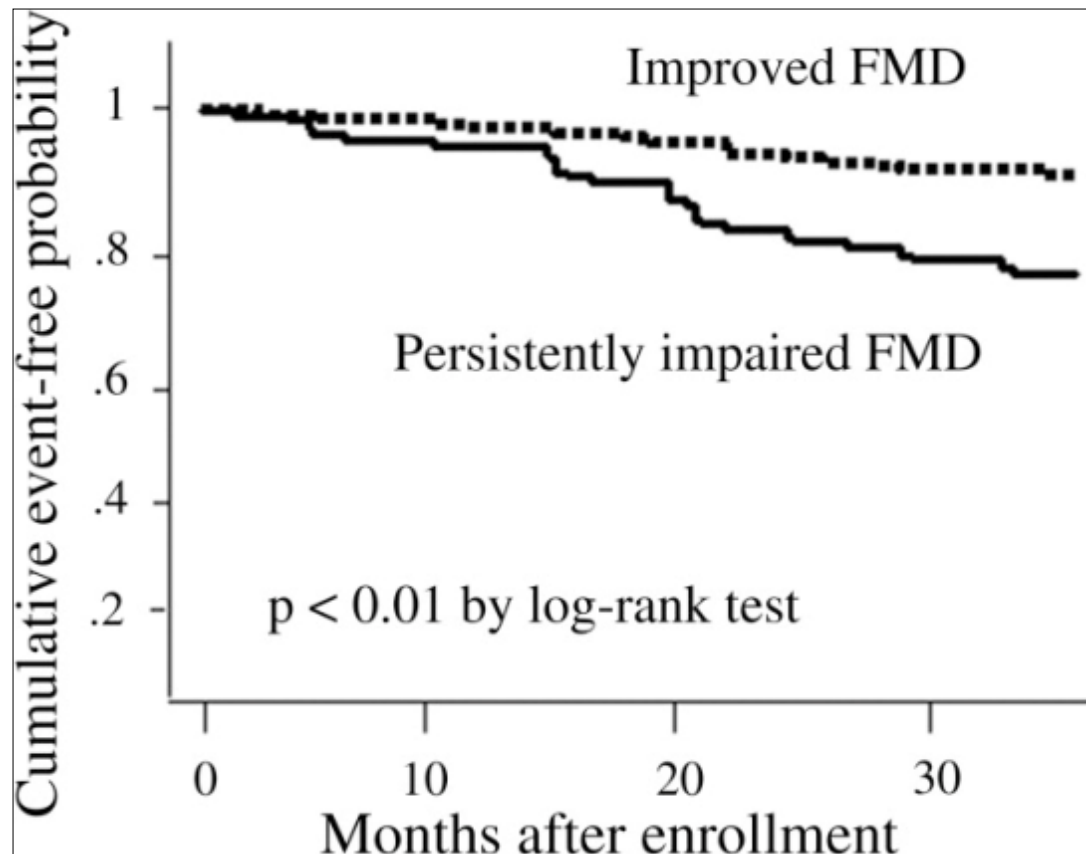
4. Schachinger V et al. Circulation, 2000.; 5. Vogel RA et al. Am J Med, 1999; 6. Takase B, et al. Am J Cardiol, 1998.

Può predire gli eventi cardiovascolari?

Authors	Journal	Year	N	Group	FMD As A Predictor		Change in FMD
					Subjects with CVD or CVD Risk	Healthy Subjects	
Shechter et al.	IJC	2009	435	men and women	single FMD: NP (future events) FMDs across time: IP (future events)	P (future CVD)	FMD increase after 6 or 26 mo ~fewer events
Kitta et al.	JACC	2009	251	CAD			
Yeboah et al.	Circ	2009	3026	men and women	single FMD: NP (future events)	IP (future CVD) P (future CVD) IP (future CVD) P (future CVD in lowest tertiles)	FMD increase after 14 or 44 mo ~fewer events
Rossi et al.	JACC	2008	2264	women			
Yeboah et al.	Circ	2007	2791	men and women			
Shimbo et al.	Atheroscl	2007	842	men and women			
Suessenbacher et al.	Vasc Med	2006	68	CAD	single FMD: NP (future events)		FMD increase after 14 or 44 mo ~fewer events
Karatzis et al.	AJC	2006	98	ACS	P (future events)		Endothelial function increase after 8 wk ~fewer ACS
Patti et al.	Circ	2005	136	CAD	IP (stent restenosis)		
Meyer et al.	JACC	2005	75	CHF	IP (deterioration and death)		
Frick et al.	JACC	2005	398	Chest pain	NP (future events)		
Fischer et al.	EHJ	2005	67	CHF	IP (survival)		
Fichtlscherer et al.	Circ	2004	198	ACS			
Fathi et al.	JACC	2004	444	CAD and health	IP (in higher risk patients)	NP (in no/low risk subjects)	
Gocke et al.	JACC	2003	199	PVD	IP (future events)		FMD decrease across time ~future events FMD increase after drug treatment ~fewer events
Brevetti et al.	Circ	2003	131	PVD	Low FMD: IP		
Chan et al.	JACC	2003	106	CAD	IP (FMD/GTN)		
Modena et al.	JACC	2002	400	Hypertension	P (future events)		
Neunteufl et al.	AJC	2000	73	Chest pain	IP (future events)		

NP, no predictor; P, predictor; IP, independent predictor; CAD, coronary artery disease, ACS, acute coronary syndrome; CHF, chronic heart failure; PVD, peripheral vascular disease; FMD, flow-mediated dilation; GTN, glyceryl trinitrate; IJC, *International Journal of Cardiology*; JACC, *Journal of the American College of Cardiology*; Circ, *Circulation*; Atheroscl, *Atherosclerosis*; Vasc Med, *Vascular Medicine*; AJC, *The American Journal of Cardiology*; EHJ, *European Heart Journal*.

Kitta dimostra che il rischio di eventi avversi (es. morte, IMA, angina, ...) in pazienti cardiopatici si riduce, durante il periodo di follow-up, se la funzionalità endoteliale migliora



Qual è l'effetto dell'attività fisica?

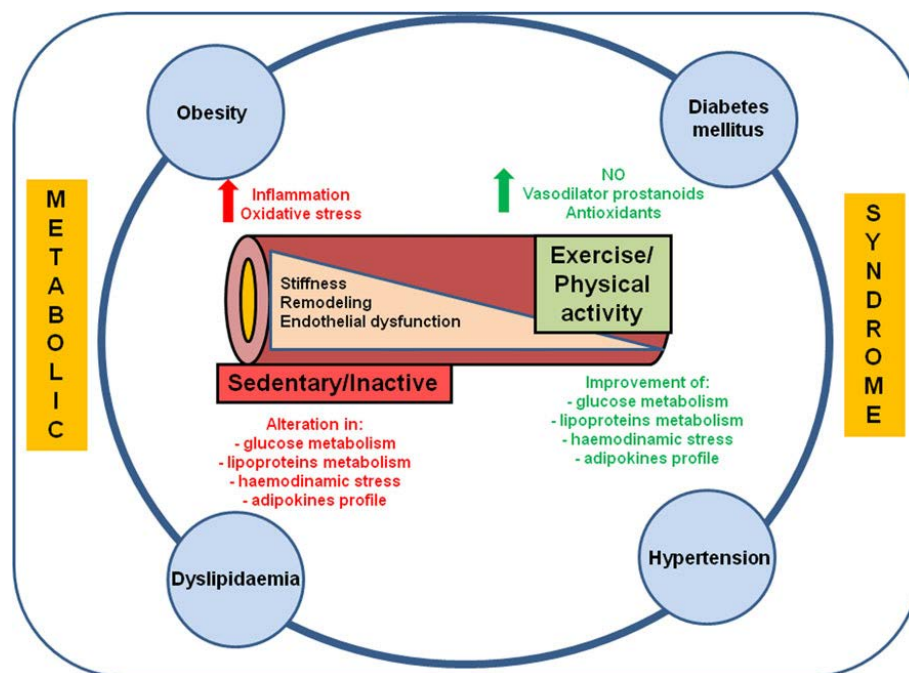
Lo svolgimento di attività fisica regolare comporta:

1. Un miglioramento della funzione endoteliale (↓ROS e ↑NO)
2. Riduce il fisiologico declino della funzione endoteliale e determina un miglioramento nei soggetti che da sedentari diventano attivi¹
3. Regolazione dell'espressione dei geni che mediano l'insorgenza dei processi aterosclerotici²



Funzione endoteliale ed esercizio fisico ...

- ✓ C'è una correlazione fra attività fisica e funzione endoteliale in tutte le patologie coinvolte¹⁻⁷
- ✓ Un programma di riallenamento all'esercizio migliora questo parametro in particolare nei soggetti CAD con una minor capacità di esercizio¹⁻³

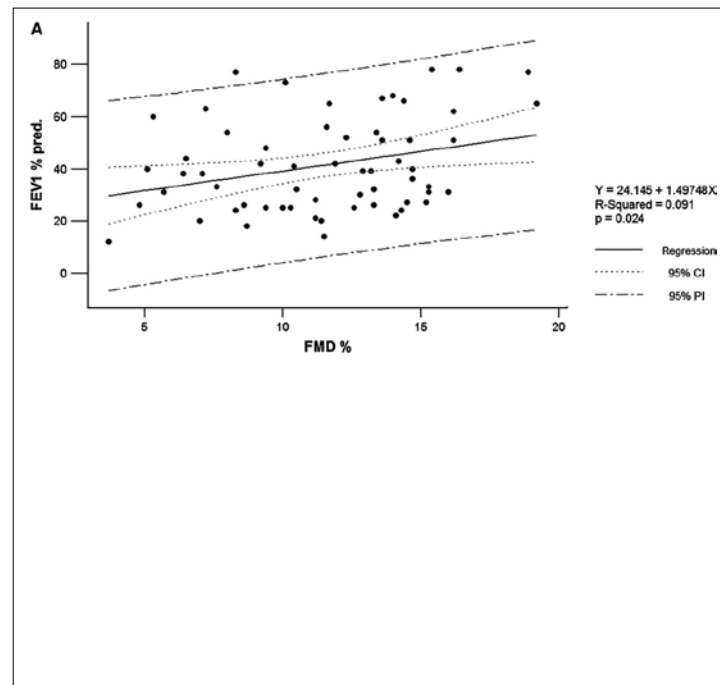


Roque FR; 2013

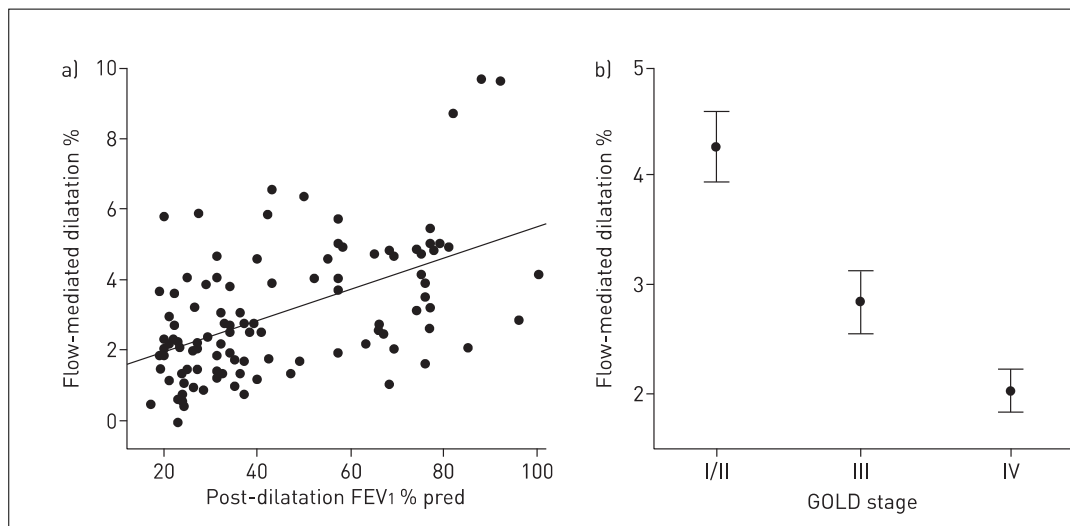
1. Cornelissen V, et al. Eur J Prev Card; 2014; 2. Luk TH et al. Eur J Prev Cardiol, 2012; 3. Moholdt T et al. Clinical Rehabilitation, 2011; 4. Desch S, et al. Diabetes Obes Metab, 2010; 5. Okada S et al. J Atheroscler Thromb, 2010; 6. Seligman BG et al. Metabolism, 2011; 7. Lavrencic A, et al. Atheroscler Thromb Vasc Biol; 2000.

BPCO e funzione endoteliale

- ✓ La *flow-mediated dilatation* (FMD) correla sia con il grado di ostruzione delle vie aeree¹⁻⁴ sia con il grado di enfisema¹
- ✓ Correlazione fra FMD e marker infiammatori in particolare PCR²



Eickhoff P et al; 2008

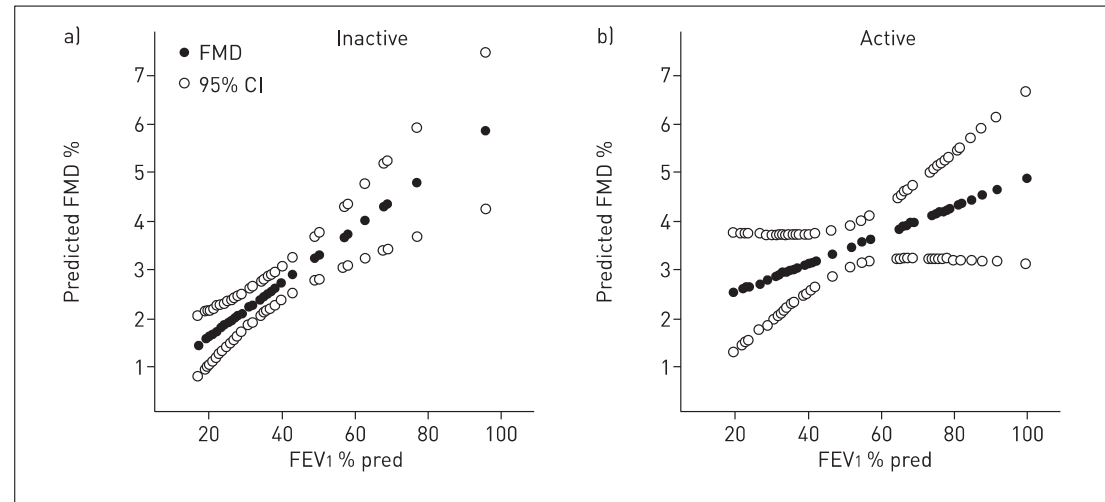


Clarenbach CF et al; 2010

1. Barr RG et al. Am J Respir Crit Care Med, 2007; 2. Eickhoff P et al. M J of Resp and Crit Care, 2008;
3. Minet C et al. Resp Physiol and Neurbiol, 2012; 4. Clarenbach CF et al. ERJ, 2010;

BPCO, funzione endoteliale ed attività fisica

- ✓ Correlazione fra FMD e attività fisica¹
- ✓ La correlazione fra il FEV₁ e il FMD è più evidente nei soggetti inattivi¹
- ✓ Il 6MWT risulta essere il miglior predittore (indipendente) della disfunzione endoteliale^{2,3}



Eickhoff P et al; 2008

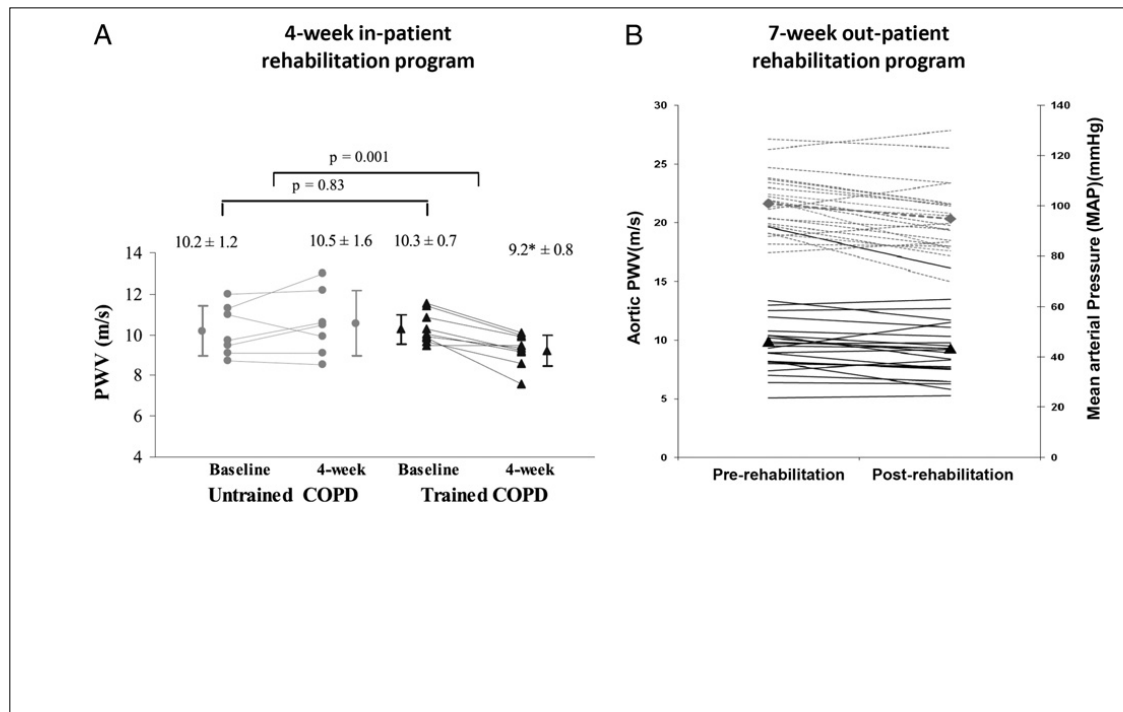
Age and sex-adjusted linear regressions between RH-PAT and significant clinical and biological covariates.

Variables	β	SE	<i>p</i>
Condition (stable/exacerbation)	-0.19044	0.10558	0.078
FFMI	-0.05320	0.02470	0.038
Myocardial infarction	-0.32225	0.17612	0.074
<i>Lung function</i>			
FEV ₁ (% predicted)	0.00532	0.00247	0.037
<i>Physiological parameters</i>			
PaCO ₂	-0.02282	0.00828	0.009
HR	-0.00741	0.00314	0.023
Bicarbonates	-0.04559	0.01596	0.007
<i>Plasmatic biomarkers</i>			
IL6	-0.00300	0.00172	0.090
TNF α	-0.00177	0.00098	0.078
<i>Functional capacity</i>			
6MWD (% predicted)	0.00768	0.00249	0.004

Minet C et al; 2012

Effetto di un programma di allenamento sulla funzione endoteliale in soggetti BPCO

- ✓ Non ci sono studi in letteratura che valutano l'effetto di un programma di allenamento sulla FMD
- ✓ Due soli studi^{1,2} dimostrano come un programma di allenamento migliora la *stiffness* (valutata con la PWV) in soggetti BPCO



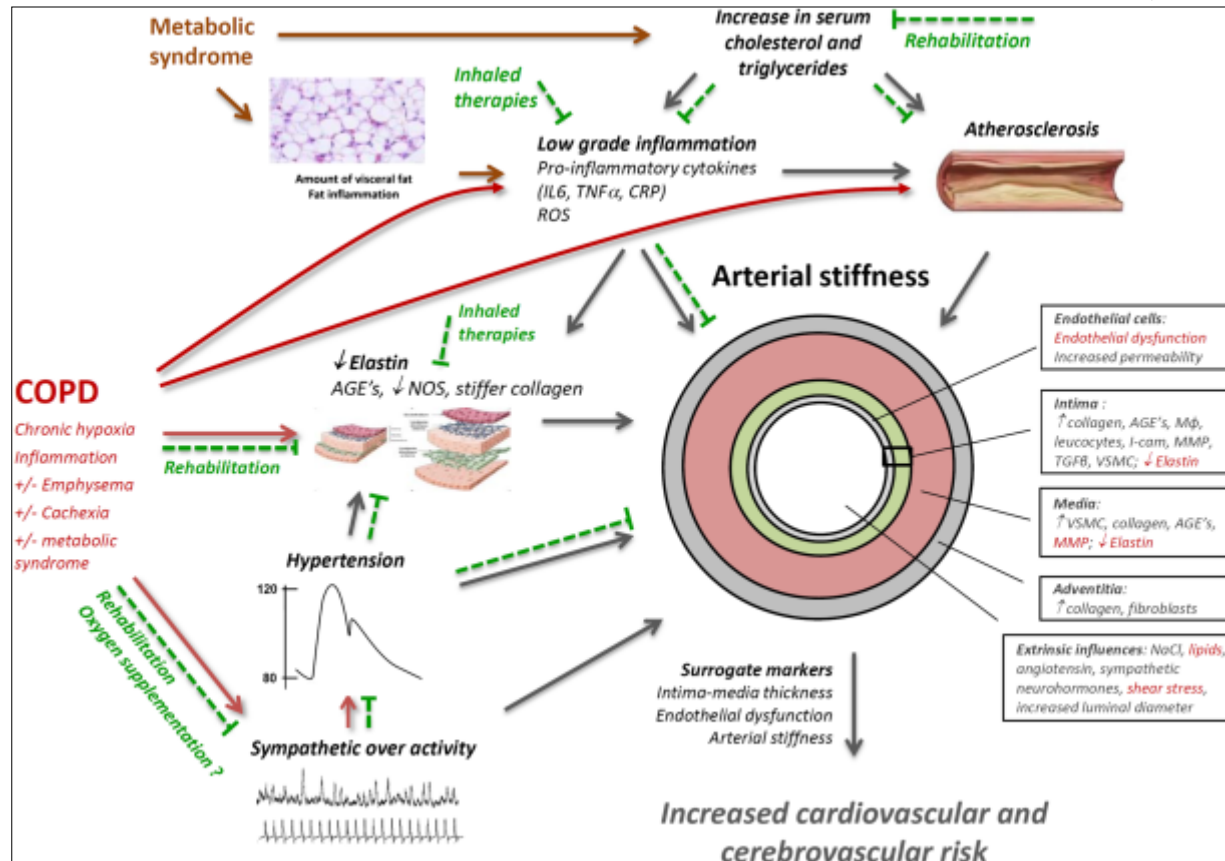
Vivodtzev I et al; 2014



Grazie per l'attenzione

Meccanismi coinvolti nella disfunzione vascolare

Zieman et al; 2005



Linea nera: meccanismi noti grazie a studi in ambito cardiovascolare

Linea rossa: informazioni relative ai soggetti BPCO

Linea verde: effetto degli interventi terapeutici