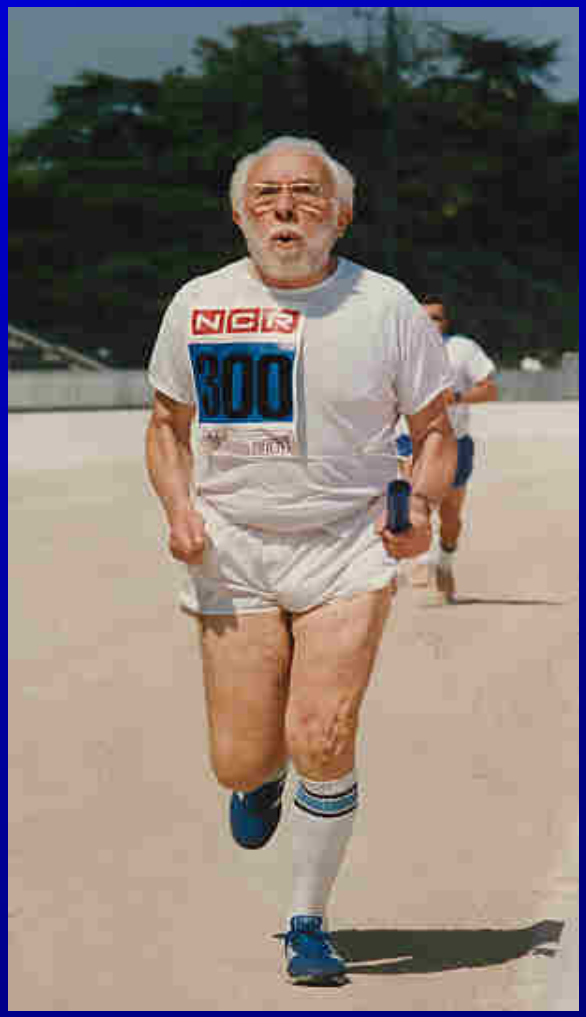
I determinanti della tolleranza allo sforzo nel paziente con BPCO

www.fisiokinesiterapia.biz

Perché hanno differente tolleranza allo sforzo ?

Cristiano Ronaldo

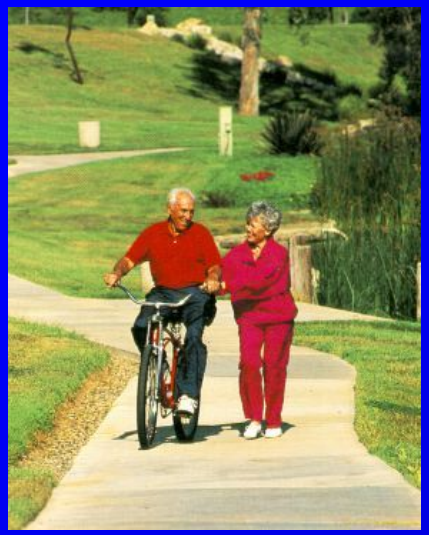
BPCO



Neanche con un tackle si riesce a fermare!

Il paziente BPCO dimostra dispnea per sforzi lievi

BPCO moderato



BPCO severo

Quali sono i parametri clinico-funzionali che mi possono spiegare la differente tolleranza allo sforzo?

BPCO molto severo

BPCO: fenotipi

ENFISEMA

Dispnea e riduzione tolleranza all'esercizio sono elementi fondamentali della malattia, che contribuiscono a compromettere la qualità della vita

BRONCHITE CRONICA

Indice prognostico (OGA 2003)

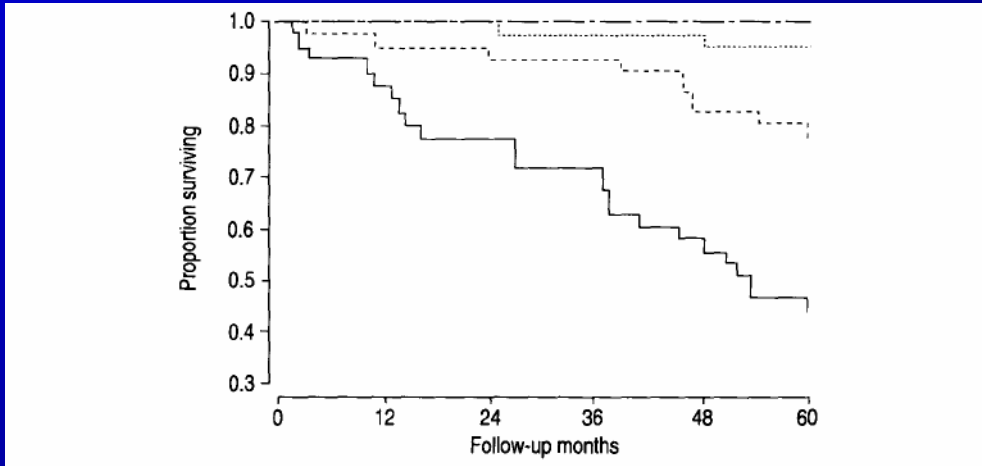


Fig. 1. – Kaplan–Meier survival curves (n=150) using peak oxygen uptake quartiles. — · — · —: >995 mL·min^{-1} (n=37); .....: 793–995 mL·min^{-1} (n=38); --------: 654–792 mL·min^{-1} (n=38); ——: <654 mL·min^{-1} (n=37). Reproduced from [17] with permission.

Definizione (1)

L'intolleranza all'esercizio si può definire come l'incapacità a compiere con successo un determinato esercizio fisico.

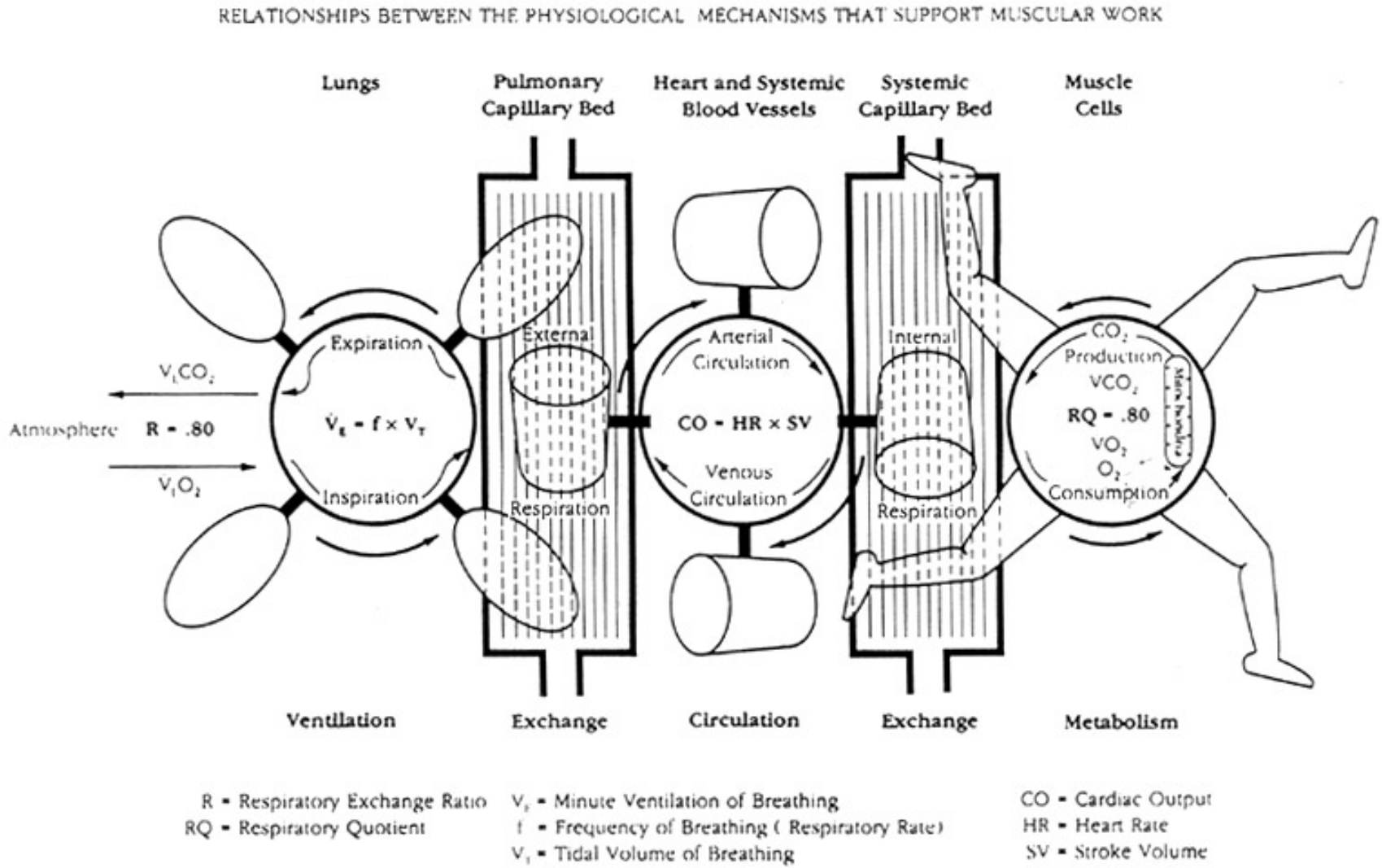
Da un punto di vista clinico è importante valutare se il paziente non riesce a compiere un esercizio che altrimenti un soggetto normale potrebbe compiere.

L'intolleranza all'esercizio nelle malattie polmonari, come anche in quelle cardiache, può essere descritta difficilmente da variabili fisiologiche valutate a riposo (FEV1, DLCO, BMI, FE%), mentre è meglio descritta da dispositivi ergometrici come il cicloergometro e il treadmill.

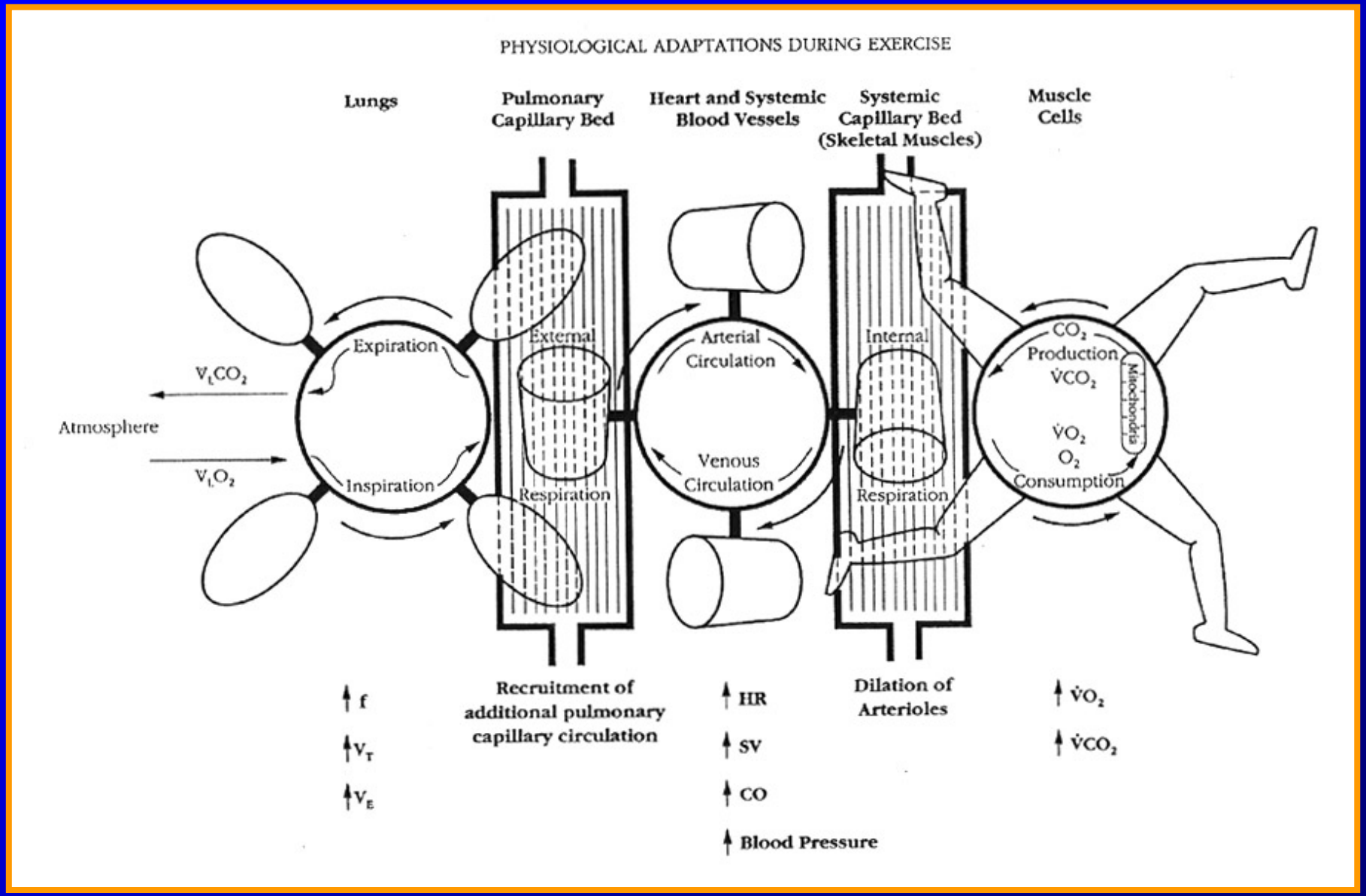
Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) dovrebbe essere considerato il "gold standard" nella valutazione della tolleranza all'esercizio nei pazienti con malattie polmonari e cardiovascolari, poiché sotto stress si può evidenziare la crisi di un apparato (es. cardiovascolare, polmonare, muscolare ecc.).

1):Recommendation on the use of exercise testing in clinical practice. Palange P, Ward S.A ed al. Eur Respir J 2007; 29: 185-209

Fisiologia dell'esercizio



Fisiologia dell'esercizio



I test usati per valutare la tolleranza allo sforzo

Test da sforzo cardiopolmonare (CPET)

Self-paced test:

- Six minute walking test (6MWT)

Externally paced test:

- Incremental shuttle walking test o shuttle walking test (ISWT)

- Endurance shuttle walking test (ESWT)

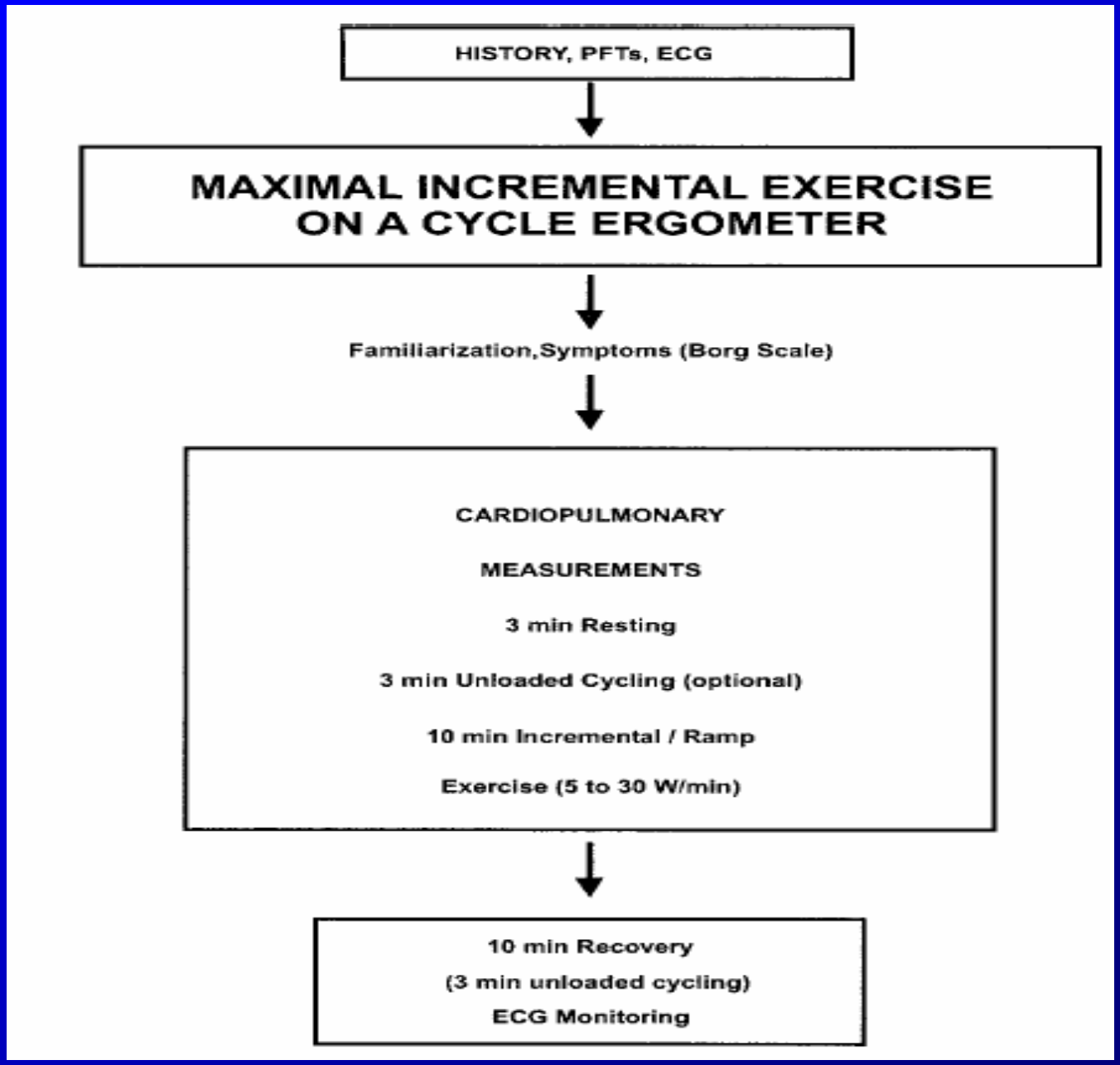
Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET)

Il test da sforzo cardiopolmonare fornisce una valutazione globale delle risposte integrate all'esercizio associata all'apparato respiratorio, a quello cardiovascolare, emopoietico, neuropsicologico, e al sistema muscolo scheletrico.

Questo test permette una valutazione dello sforzo sia massimale che submassimale, fornendo al medico importanti informazioni per le decisioni cliniche.

Il CPET è stato usato sempre più in un ampio spettro di applicazioni cliniche per valutare la tolleranza all'esercizio non diagnosticata in altri modi e per studiare i sintomi correlati allo sforzo, ma anche per la determinazione oggettiva del danno e della capacità funzionale del soggetto.

Modalità di esecuzione del CPET



Parametri del test da sforzo cardiopolmonare

I parametri misurati e derivati dal CPET sono molteplici e spesso di difficile interpretazione

- VO_2: consumo di ossigeno
- VCO_2: produzione di CO_2
- W: watt
- At: soglia anaerobica
- RER: quoziente respiratorio metabolico
- Ve: ventilazione
- FC: frequenza cardiaca
- Vt: volume corrente
- FR: frequenza respiratoria
- Vd/Vt: rapporto fra spazio morto/ volume corrente
- VO_2/FC: polso di ossigeno
- Ve/VO_2: equivalenti ventilatori
- Ve/VCO_2: equivalenti ventilatori
- PA sistolica/diastolica
- Sat O_2: saturimetria
- RR: riserva respiratoria
- RC: riserva cardiaca
- P(a-ET) CO_2
- P(A-a) O_2

VO_2 al picco

VO_2 al picco è il miglior indice disponibile per valutare la tolleranza allo sforzo nel paziente con BPCO, purchè il soggetto abbia raggiunto il suo limite durante il CPET (Palange, 2004)

Rappresenta una misura facilmente riproducibile nel BPCO

VO_2 al picco standardizzato per il peso (VO_2/kg: ml/min/kg) rappresenta il parametro usato per definire la capacità all'esercizio del soggetto

V.N. nel soggetto sano 35-40 ml/min/kg

Negli atleti professionisti può raggiungere anche gli 80 ml/min/kg

Un indice usato soprattutto dai cardiologi è il MET che equivale a 3,5 ml/min/kg

Fattori che possono influenzare il VO_2 al picco sono:

Età
Sesso
Altezza

Valori predetti

Table 4. – Reference values for maximal incremental test on cycle ergometer

Variable	First author [Ref.]	Equations	SEE	R^2
Peak work rate W#	JONES [16]	3.34 (Ht)–1.43 (age)–47 (sex)–312	35	0.74
Peak $\dot{V}O_2$ L·min^{-1}¶	JONES [16]	0.046 (Ht)–0.021 (age)–0.62 (sex)–4.31	0.46	0.76
Peak $\dot{V}O_2$ L·min^{-1}¶	HANSEN [15], WASSERMAN [4]+	M: PW × (50.75–0.372 (age)) F: (PW+43) × (22.78–0.17 (age))		
Peak $\dot{V}O_2$ L·min^{-1}¶	FAIRBARNS [27]	M: 0.023 (Ht)–0.031 (age)+0.0177 (W)–0.332 F: 0.0158 (Ht)–0.027 (age)+0.00899 (W)+0.207		
Peak *f*C beats·min^{-1}	ASTRAND [45]	220–(age)		
Peak *f*C beats·min^{-1}	FAIRBARNS [27]	M: 209–0.86 (age) F: 207–0.78 (age)		
Peak *f*C beats·min^{-1}	JONES [16]	202–0.72 (age)	10.3	0.52
Peak *f*C beats·min^{-1}	LANGE-ANDERSON [46]	210 × 0.65 (age)		
Peak O_2 pulse mL·beat^{-1}	JONES [16]	0.28 (Ht)–3.3 (sex)–26.7	2.8	0.75
$\dot{V}E$ L·min^{-1}	JONES [16]	26.3 (VC)–34	23.1	0.69
θ_L L·min^{-1}¶	JONES [16]	0.024 (Ht)–0.0074 (age)–2.43	0.316	0.74
θ_L L·min^{-1}¶	HANSEN [15]	>40% pred peak $\dot{V}O_2$		
θ_L L·min^{-1}¶	DAVIS [40]	M: 0.0093 (Ht)–0.0136 (age)+0.4121	0.228	0.49
		F: 0.0064 (Ht)–0.0053 (age)+0.1091	0.131	0.36
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ at θ_L	SUN [47]	28.25+0.105 × age+0.97 × sex–0.037 5 × Ht	2.39	0.36
Lowest $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	SUN [47]	27.94+0.108 × age+1 × sex–0.0376 × Ht	2.43	0.36
$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$	SUN [47]	34.28+0.082 × age–0.0723 × Ht	3.03	0.36
Peak breathlessness CR-10	JONES [48]	$0.565 \times Ht^{0.7} \times age^{-0.34}$		
Peak leg effort CR-10	JONES [48]	$(0.41–0.036\ (sex)) \times Ht \times age^{-0.35}$		

SEE: standard error of estimate; $\dot{V}O_2$: oxygen uptake; *f*C: cardiac frequency; $\dot{V}E$: minute ventilation; θ_L: lactate threshold; $\dot{V}CO_2$: carbon dioxide production; CR-10: category ratio-10; Ht: height; M: male; F: female; W: weight; % pred: % predicted; PW: predicted weight; VC: vital capacity. PW males: 0.79 × Ht-60.7. PW females: 0.65 × Ht-42.8. When actual W is more than predicted, the PW should be used in the equations. WASSERMAN *et al.* [4] introduced new correction factors for overweight and underweight subjects, which have not yet been published in peer-reviewed journals. #: kpm·min^{-1} in the original, 1 kpm·min^{-1}=0.1634 W; ¶: units for $\dot{V}O2$ are mmol·min^{-1}, 1 L·min^{-1}=44.6 mmol·min^{-1}; +: the values for females appear in [4], but not in a peer-reviewed paper, where it is said that they are derived from [15] and [25].

Classificazione della limitazione all'esercizio di Weber (2)

CLASSE	VO_2 max (ml/min/kg)	AT (ml/min/kg)	CI max ($L/min/m^2$)
A	> 20	< 14	> 8
B	16 - 20	11 - 14	6 – 8
C	10-15	8 -11	4-6
D	< 10	< 8	< 4

VO_2 max: VO_2 massimo o al picco
AT: soglia anaerobica
CI max: indice cardiaco al massimo dello sforzo

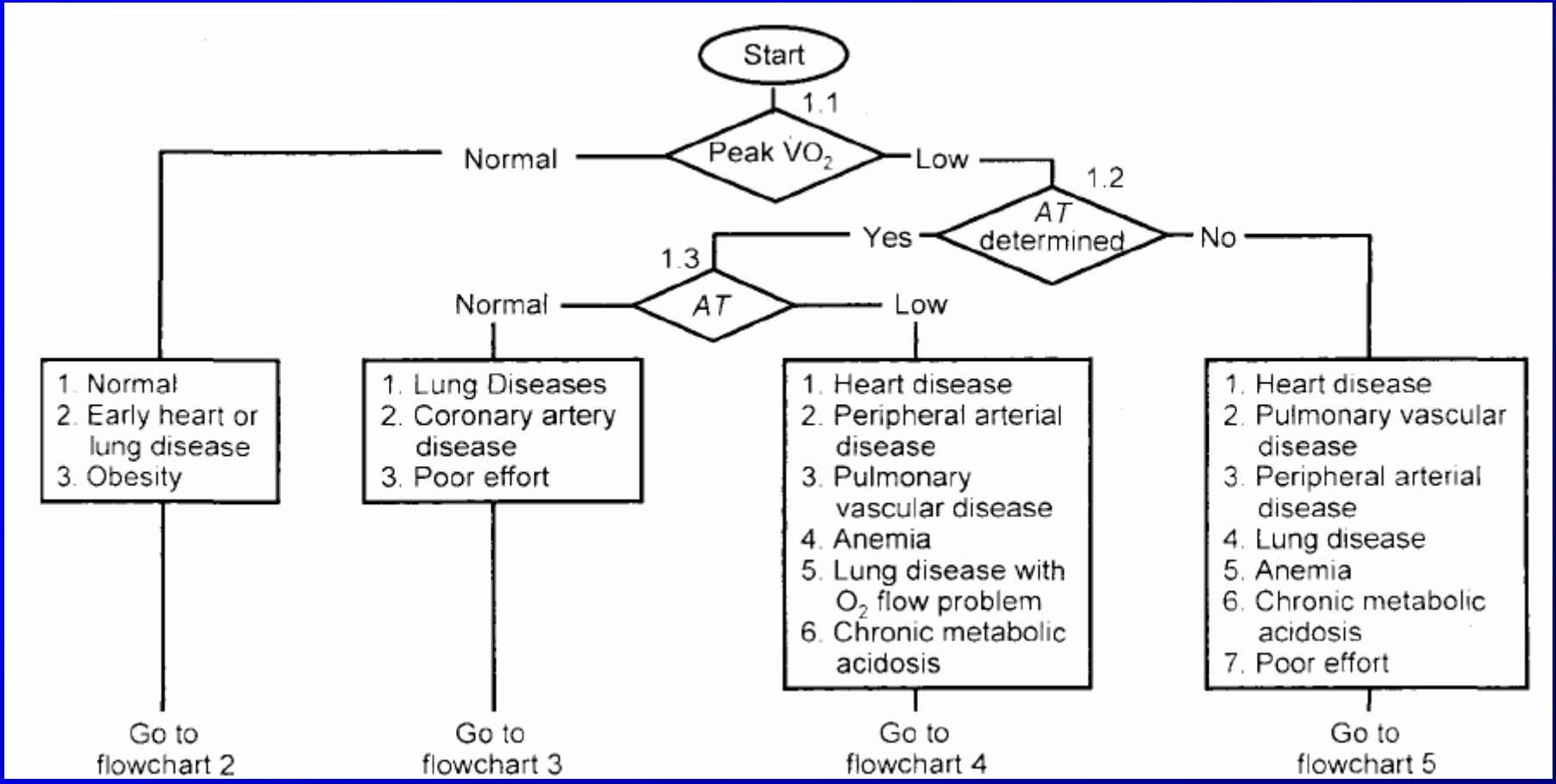
2): Principles of exercise testing and interpretation. Wassermann, Hansen, Sue, Stringer, Whipp. 4° edition 2005.

Classificazione della limitazione all'esercizio (3)

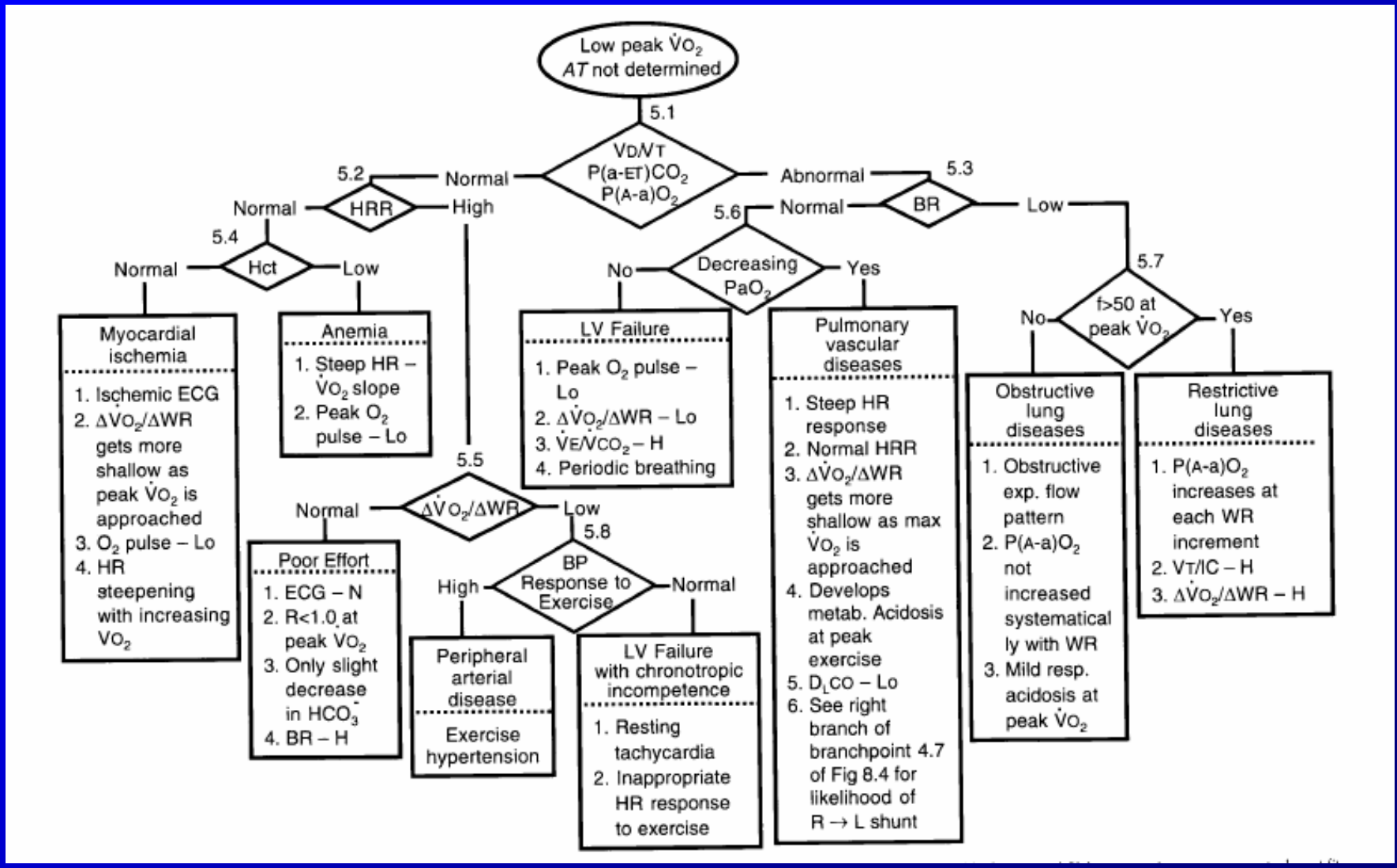
- > 80 % del valore predetto: normale
- 71-80 % del valore predetto: lievemente ridotta
- 51-70 % del valore predetto: moderatamente ridotta
- < 50 % del valore predetto: severamente ridotta

3):Palange P e Ward SA: Clinical Exercise Test. Volume 12, Monografia 40, Giugno 2007 ERS

Interpretazione del CPET



Interpretazione del CPET



I possibili fattori limitanti la tolleranza allo sforzo nel BPCO

Fattori che limitano l'esercizio in pazienti con malattie respiratorie croniche si possono dividere (Agusti, 1998):

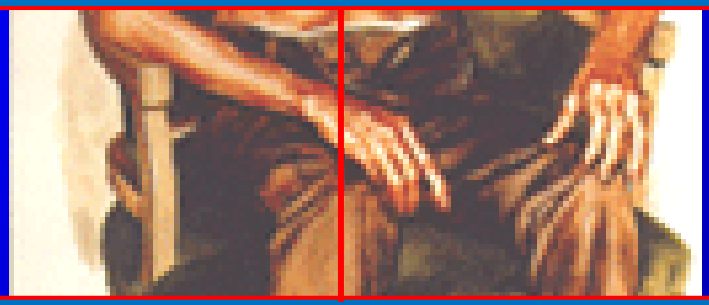
- Centrali: - Alterazioni nella meccanica polmonare (Iperinsufflazione dinamica , flusso limitazione)
  - Inefficienza polmonare nello scambio gassoso
  - Affaticamento dei muscoli respiratori
  - Alterata risposta all'esercizio per alterazioni cardiocircolatorie

- Periferici: - Alterazioni nel trasporto di ossigeno
  - Alterazioni nella produzioni di energia nel muscolo

La valutazione della ridotta tolleranza allo sforzo nei pazienti con malattie respiratorie richiede un approccio integrato che tenga conto di tutti i potenziali fattori limitanti in una visione multidimensionale

POSSIBILI DETERMINANTI DELLA TOLLERANZA ALLO SFORZO

Funzionali Respiratori
FEV1
FEV1/VC
IC
TLC
DLCO
Iperinsufflazione Dinamica
Flusso Limitazione



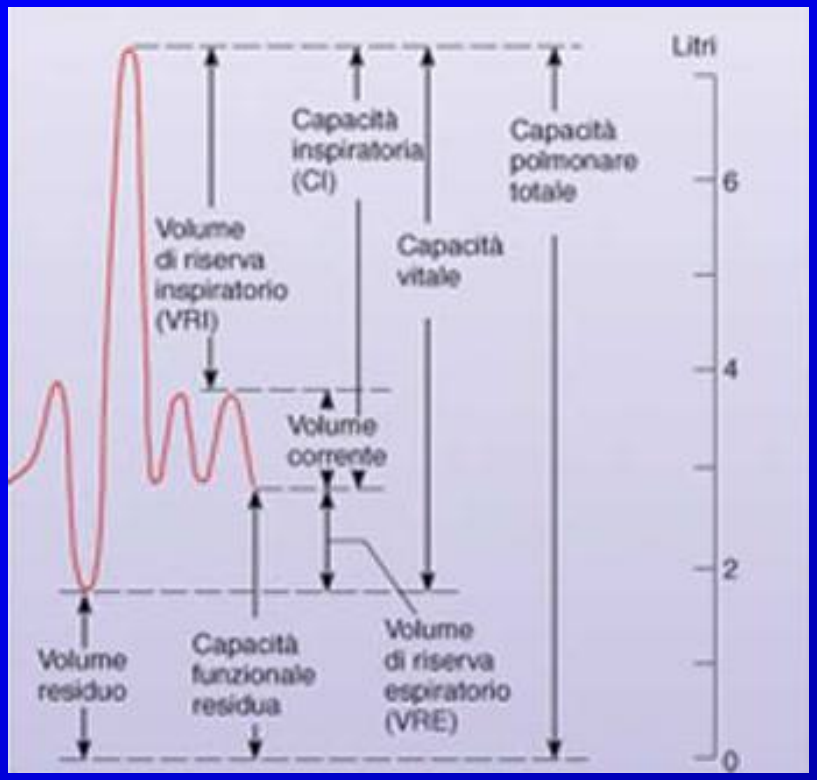
Presenza di Comorbilità
Cardiovascolari
Metaboliche
Ortopediche

Muscolari
Forza del m. quadricipite
Forza dei m. respiratori

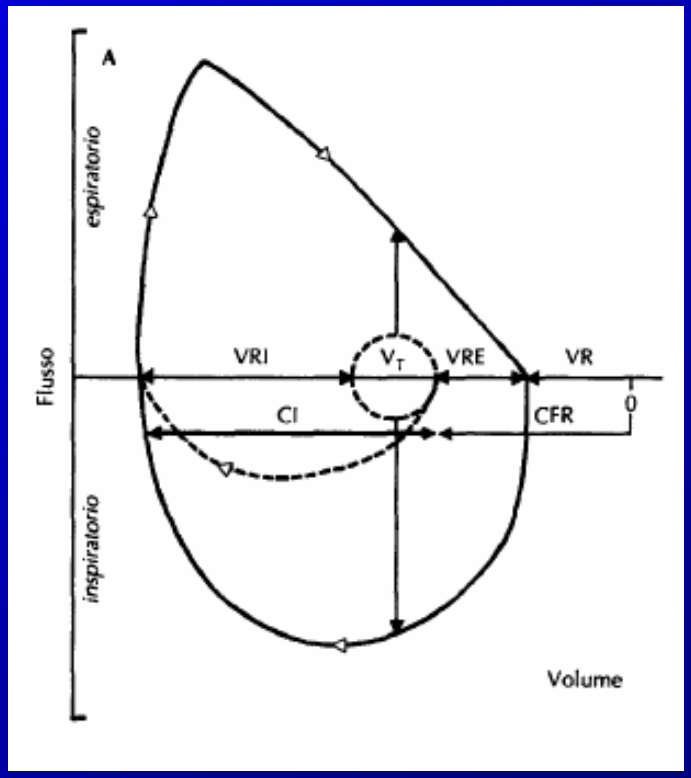
Fattori dell'Infiammazione
PCR
IL-6
IL-8
TNF-alfa
Microparticelle (?)

Parametri Funzionali

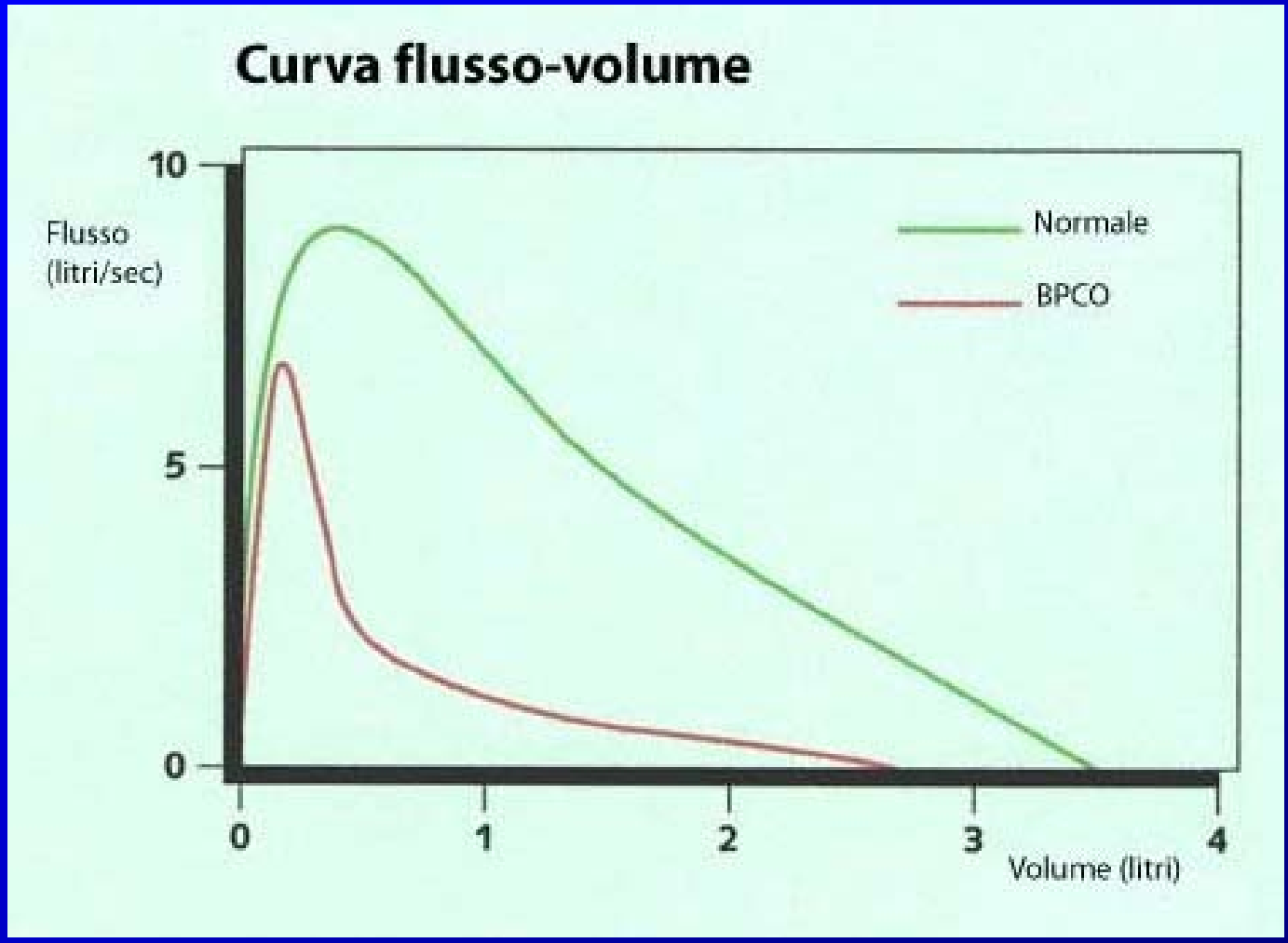
Curva volume-tempo



Curva flusso volume



Comparazione tra i soggetti normali e BPCO



Correlazione tra FEV1 con VO_2 e VE max (Io Russo, Chest 1993)

FEV1-VO_2		FEV1-VE max
R= 0,69	Ostruzione di grado lieve	R= 0,52
R= 0,65	Ostruzione di grado moderato	R= 0,64
R= 0,87	Ostruzione di grado severo	R= 0,64

MVV risultava essere il miglior predittore per il VO_2 e per la VE max nei gradi maggiore di ostruzione con una R= 0,89 per entrambe le variabili

Conclusione: la grande varianza FEV1 preclude l'uso come predittore della performance massima in pazienti con BPCO

“ETEROGENEITA’ della BPCO”

Cote & Celli

Correlazione tra WR max % pred. e indici funzionali (Koulouris, 2007)

Table IV. Significant Pearson correlation (r) and determination (r^2) coefficients of WRmax (%pred) with respiratory variables in Tables II and III for 35 COPD patients.

Respiratory variables	r	r^2	p-value
• mMRC score	-0.91	0.83	0.0001
• FEV_1/FVC, %pred	0.75	0.56	0.0001
• FEV_1/FVC, %	0.74	0.55	0.0001
• FEV_1, %pred	0.72	0.52	0.0001
• DLCO, %pred	0.64	0.41	0.0001
• Pimax, %pred	-0.56	0.32	0.0001
• IC, %pred	0.55	0.31	0.001

Correlazione tra WR max % pred. e indici funzionali (Koulouris, 2007)

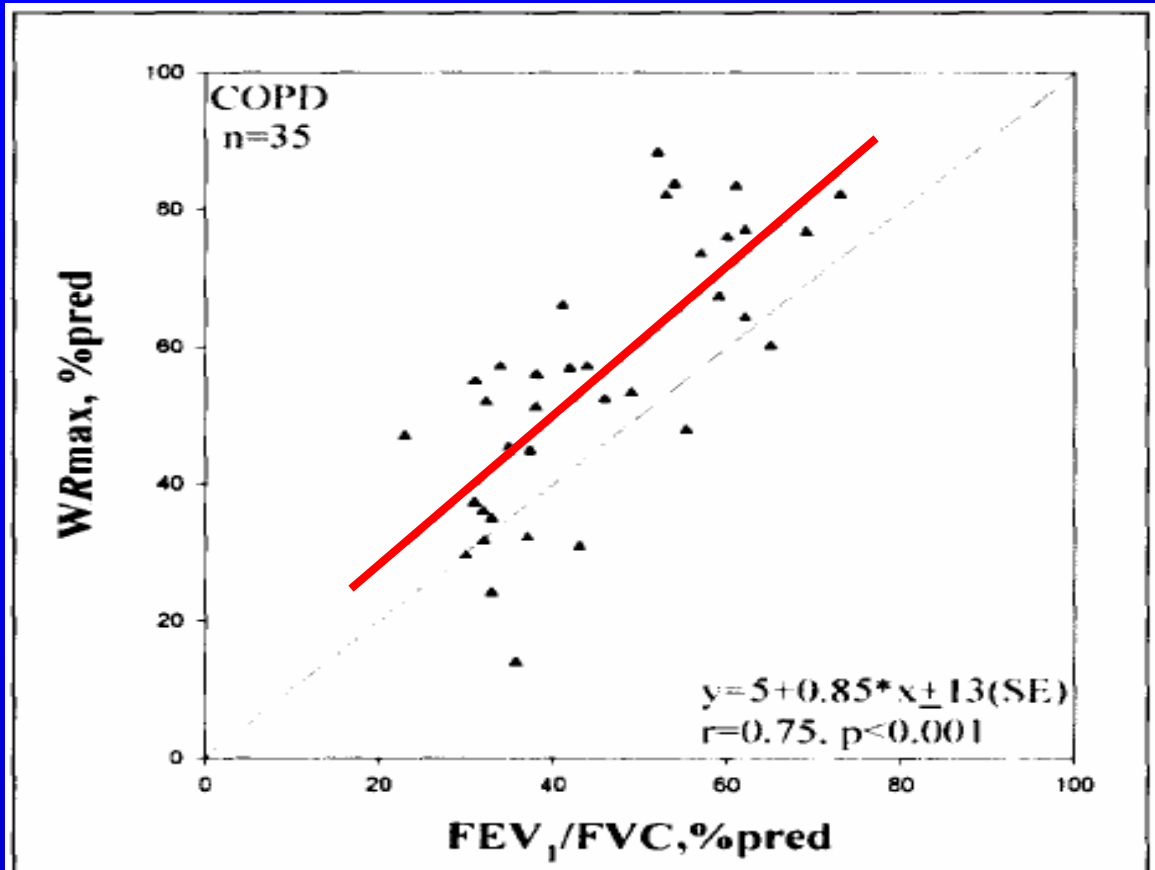


Figure 2. Relationship between maximum work rate (WRmax %pred) and FEV_1/FVC (%pred). Linear regression equation and corresponding Pearson's correlation coefficient are shown. Broken line: identity line. The slope of the regression line indicates that, on average, the percentage change in WRmax and FEV_1/FVC are similar.

Alterato pattern ventilatorio nella BPCO

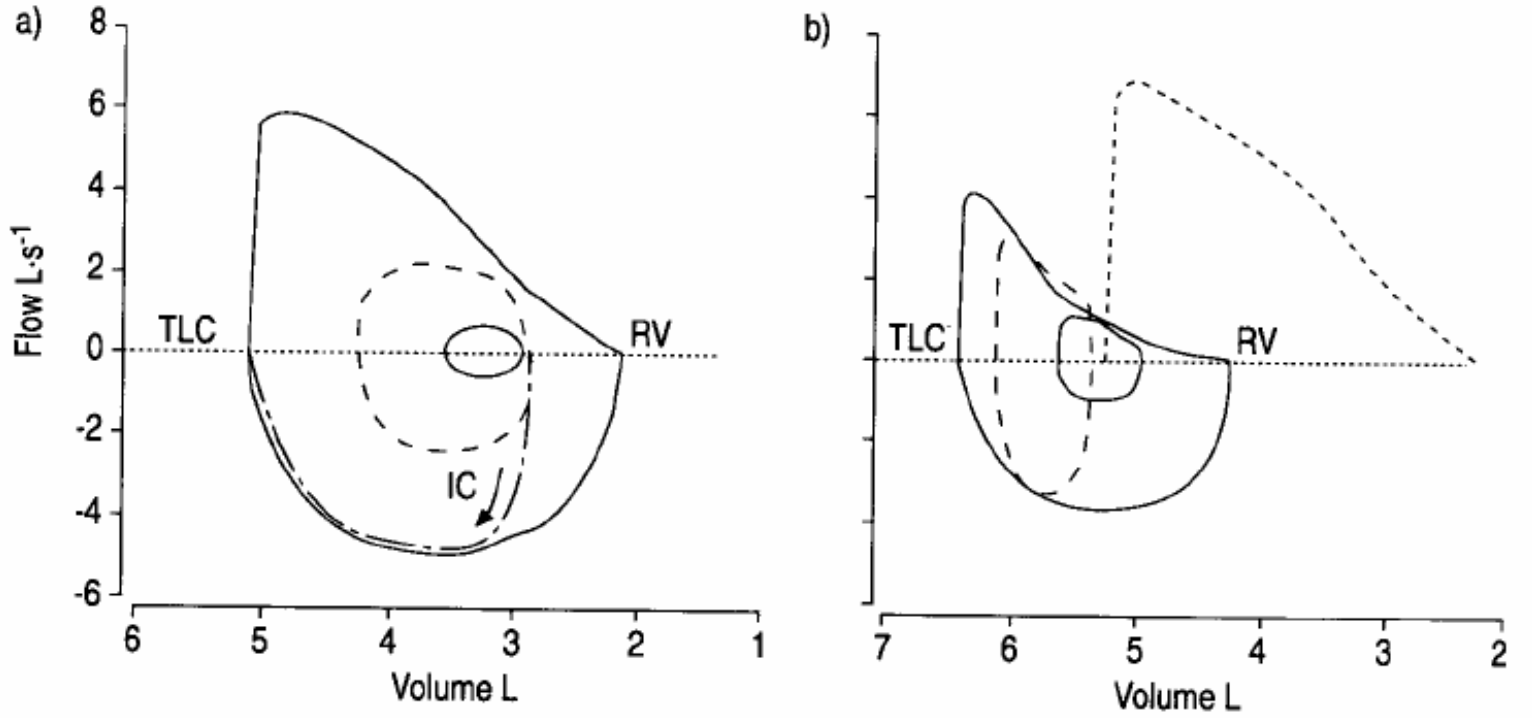


Fig. 3. – Flow–volume loops showing the effects of exercise on tidal volume (V_T) in a) healthy control subjects >40 yrs of age; and b) patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD); ———: outer maximal limits of flow and volume and inner resting V_T; – – –: increased V_T and flows seen with exercise; — • — -: inspiratory capacity (IC) manoeuvre to total lung capacity (TLC) used to anchor tidal flow–volume loops within the respective maximal loops; -----: predicted normal maximal expiratory loop. RV: residual volume. Healthy subjects are able to increase both their V_T and inspiratory and expiratory flows. In COPD, expiratory flow is already maximal during resting ventilation. In order to increase expiratory flow further, these patients must hyperinflate.

Alterato pattern ventilatorio nel BPCO

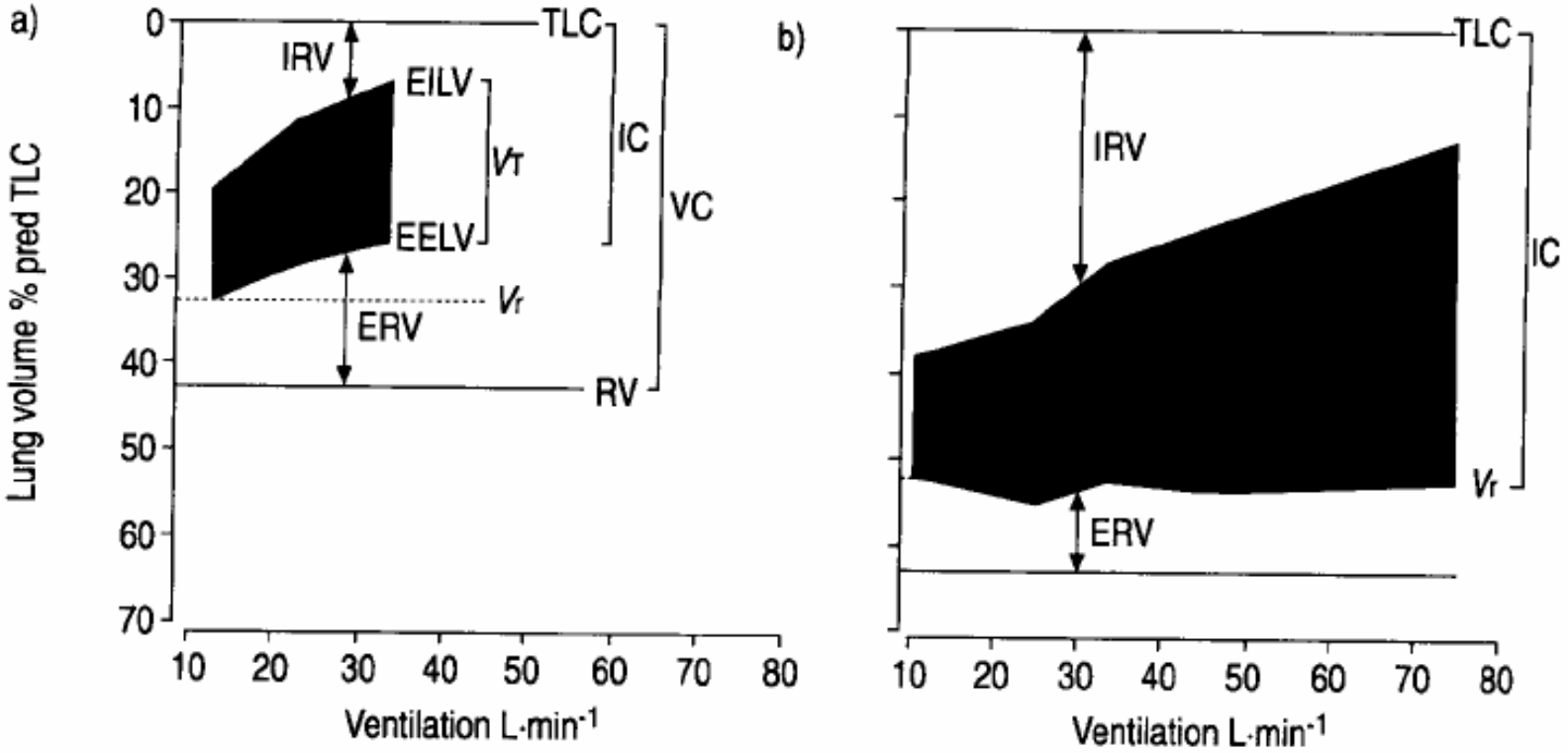
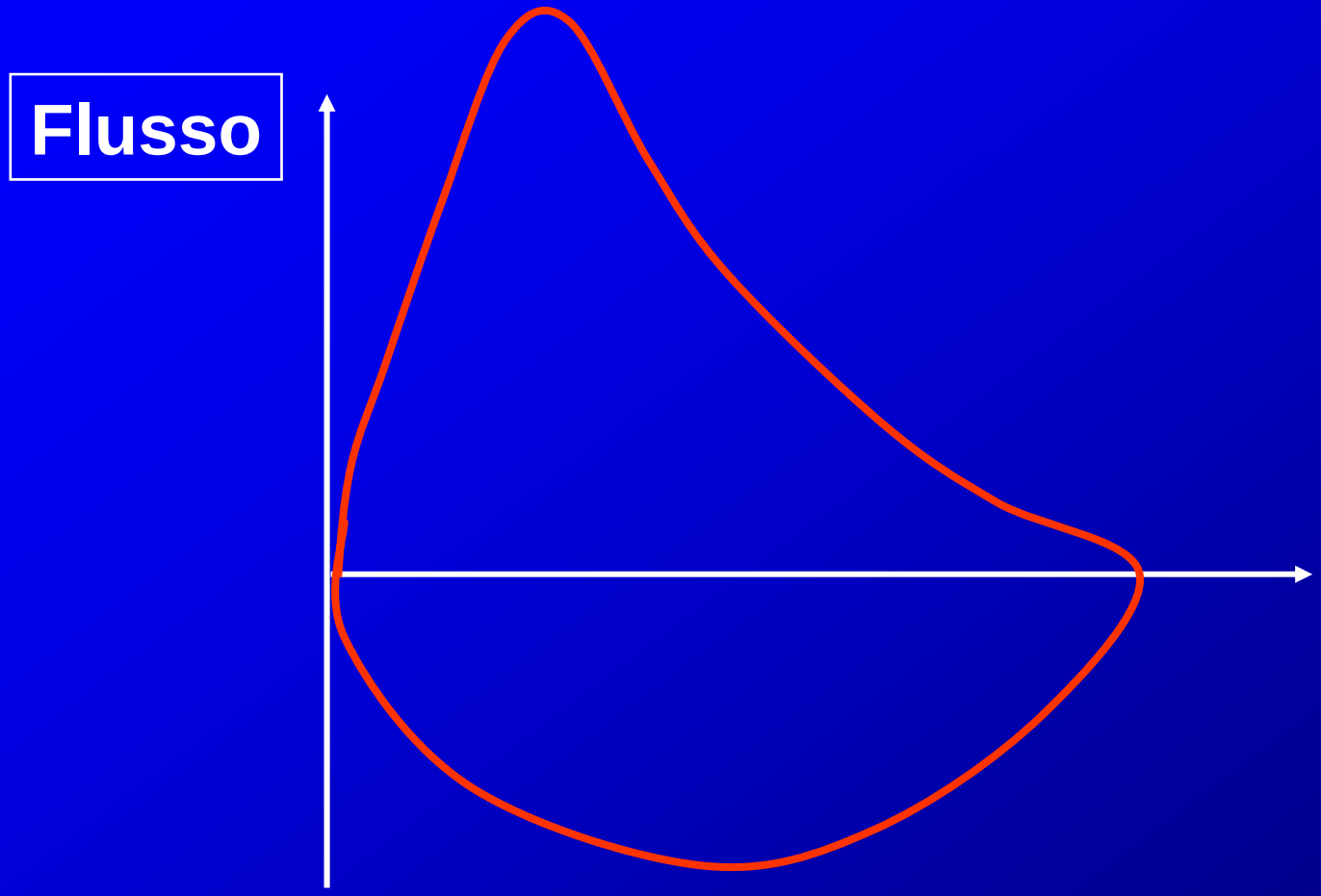


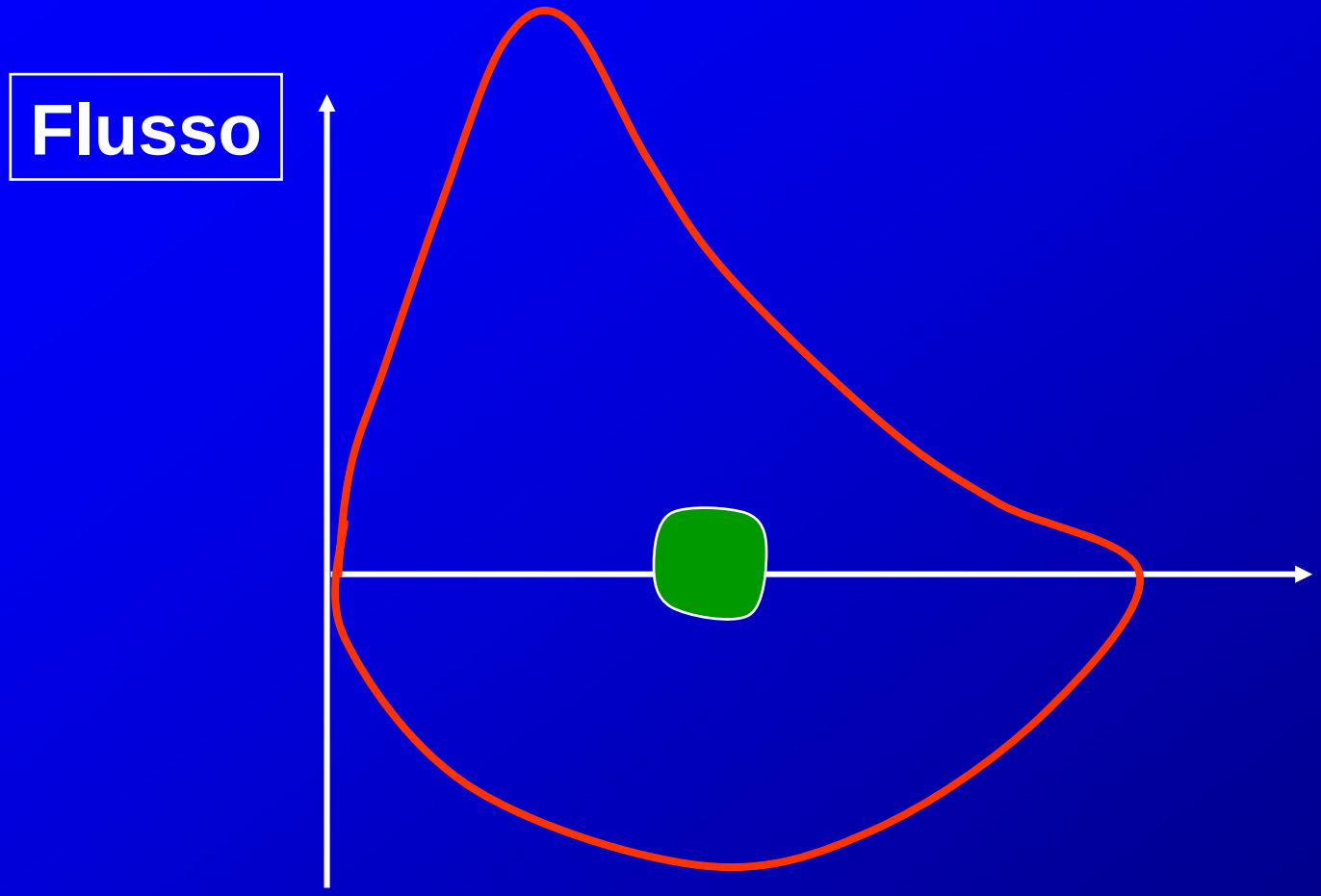
Fig. 4. – Changes in operating lung volumes as ventilation increases with exercise in a) chronic obstructive pulmonary disease (COPD); and b) age-matched healthy subjects. End-expiratory lung volume (EELV) increases above the relaxation volume of the respiratory system (V_r) in COPD, as reflected by a decrease in inspiratory capacity (IC), whereas EELV in health either remains unchanged or decreases. Restrictive constraints on tidal volume (V_T) expansion (■) during exercise are significantly greater in the COPD group from both below (increased EELV) and above (reduced inspiratory reserve volume (IRV) as end-inspiratory lung volume (EILV) approaches total lung capacity (TLC)). ERV: expiratory reserve volume; RV: residual volume; VC: vital capacity; % pred: % predicted. Adapted from [29] with permission.

Curve Flusso-Volume



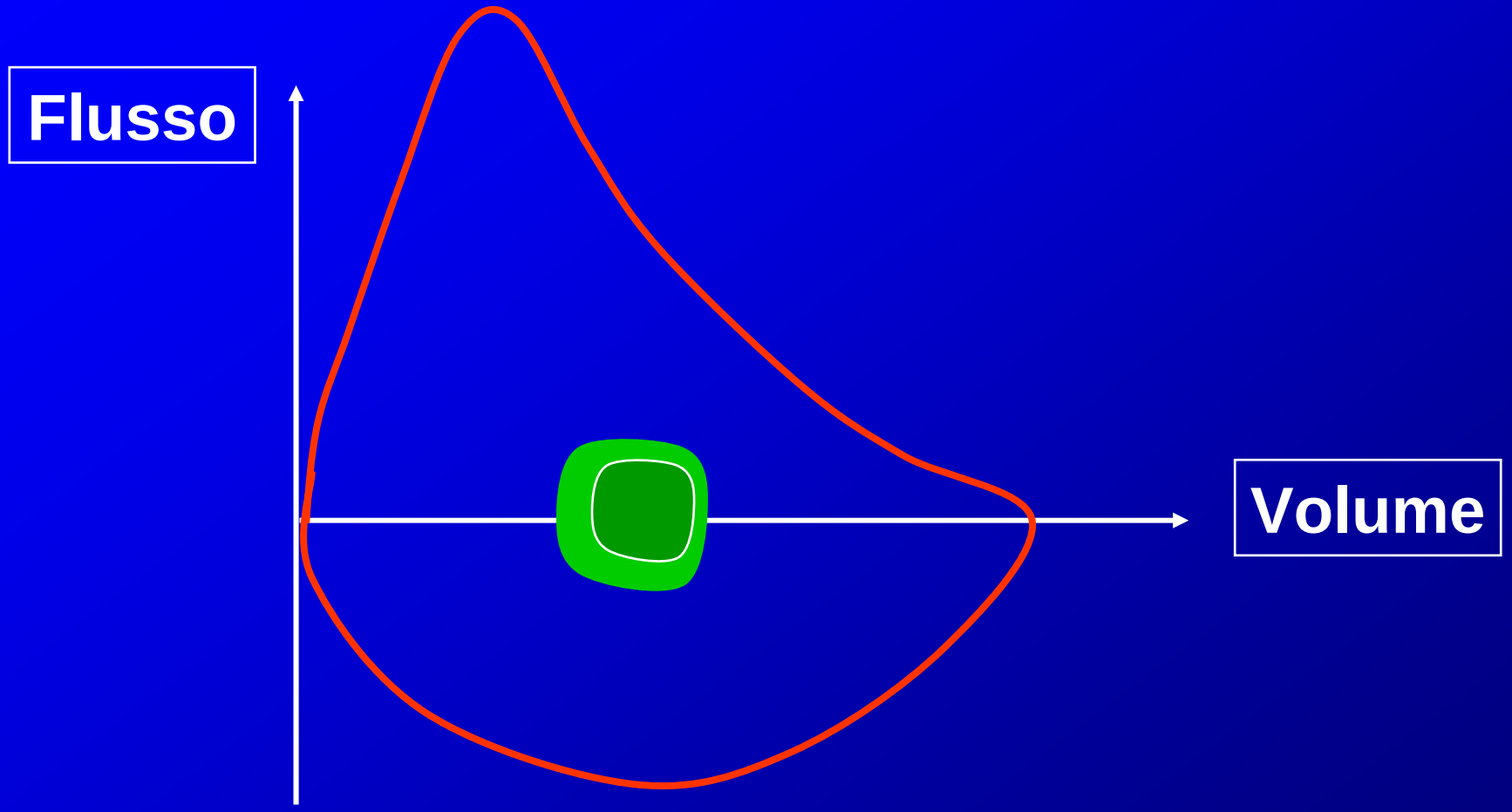
Curva flusso-volume massima registrata prima del test

Curve Flusso-Volume



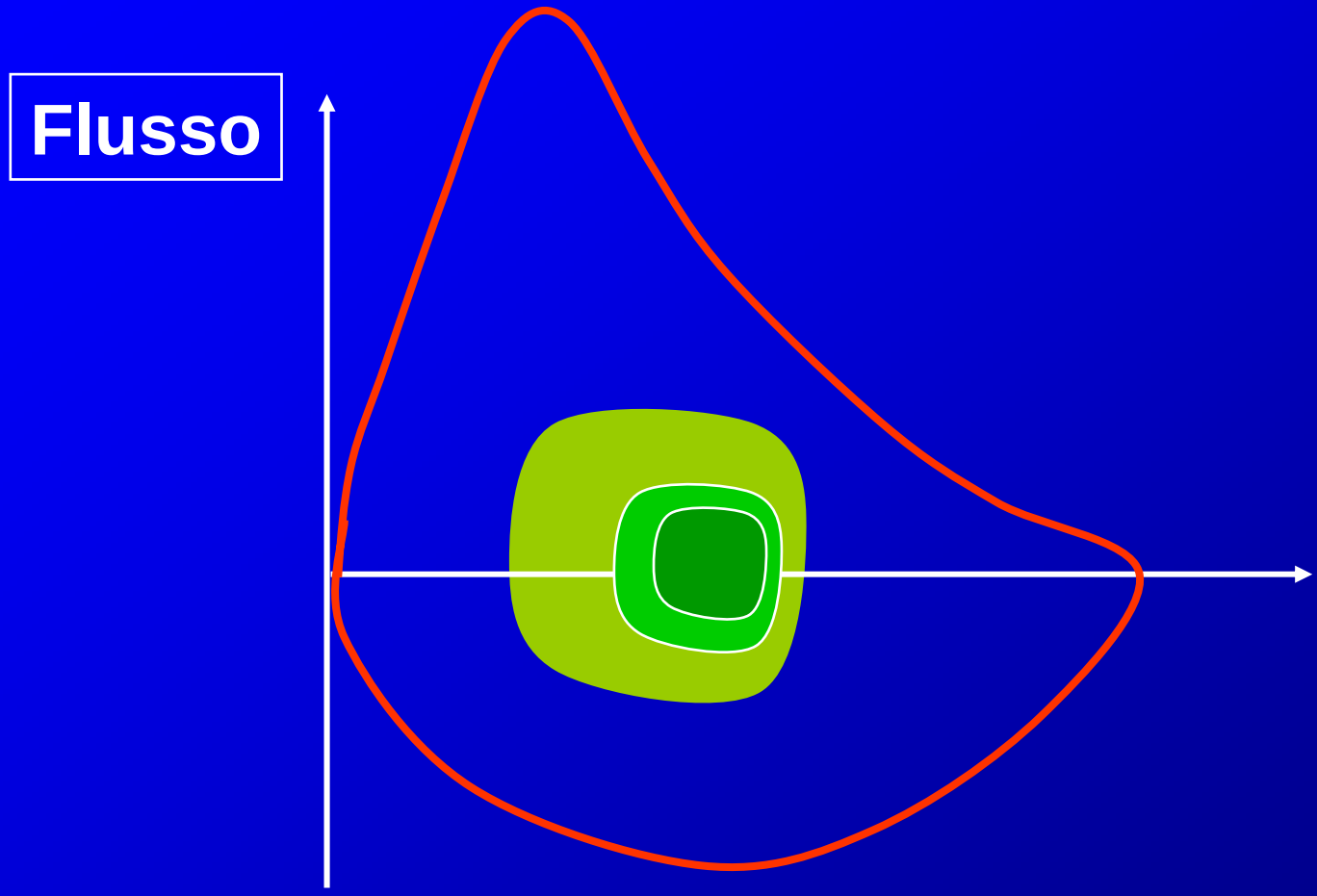
Volume corrente a riposo

Curve Flusso-Volume



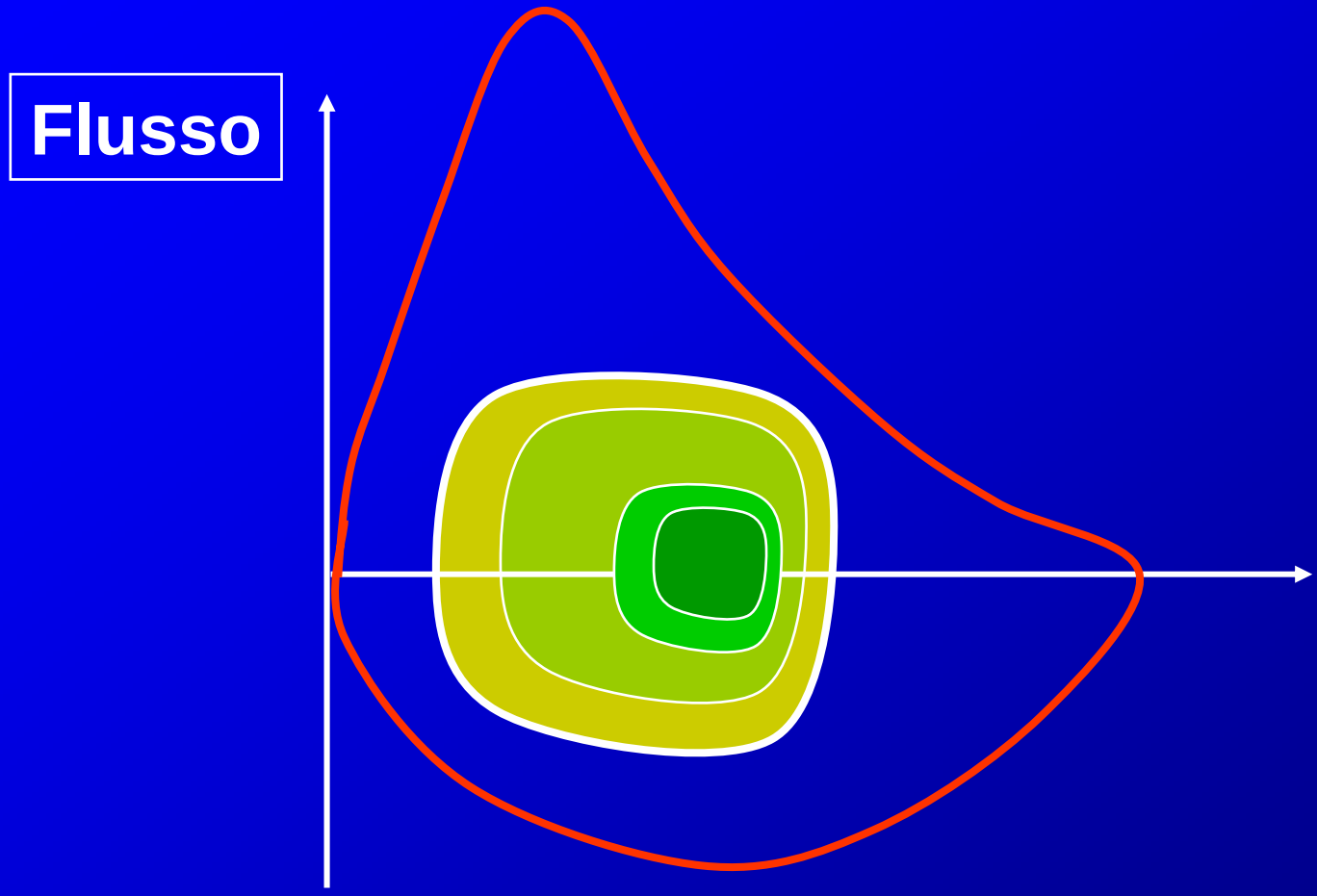
Volume corrente a test iniziato

Curve Flusso-Volume



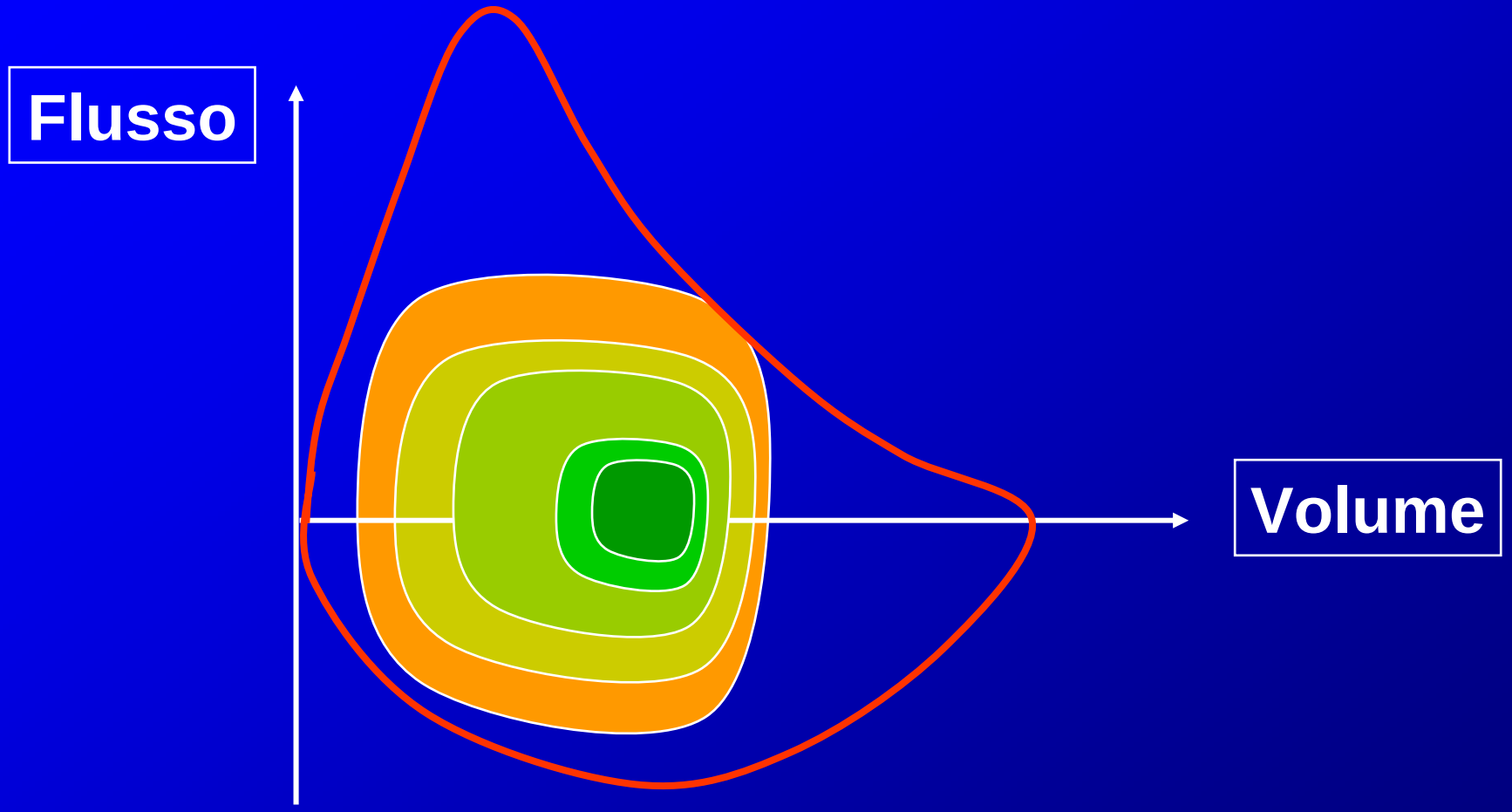
Volume corrente registrato a carico crescente

Curve Flusso-Volume



Volume corrente registrato a carico crescente

Curve Flusso-Volume



Se il paziente si avvicina alla curva massima, si può diagnosticare una **Limitazione del Flusso**

Metodi di valutazione della flusso limitazione

NEP: pressione negativa (4-5 cm H_2O) applicata alla bocca del soggetto in fase espiratoria iniziale a riposo (Koulouris, 1997)

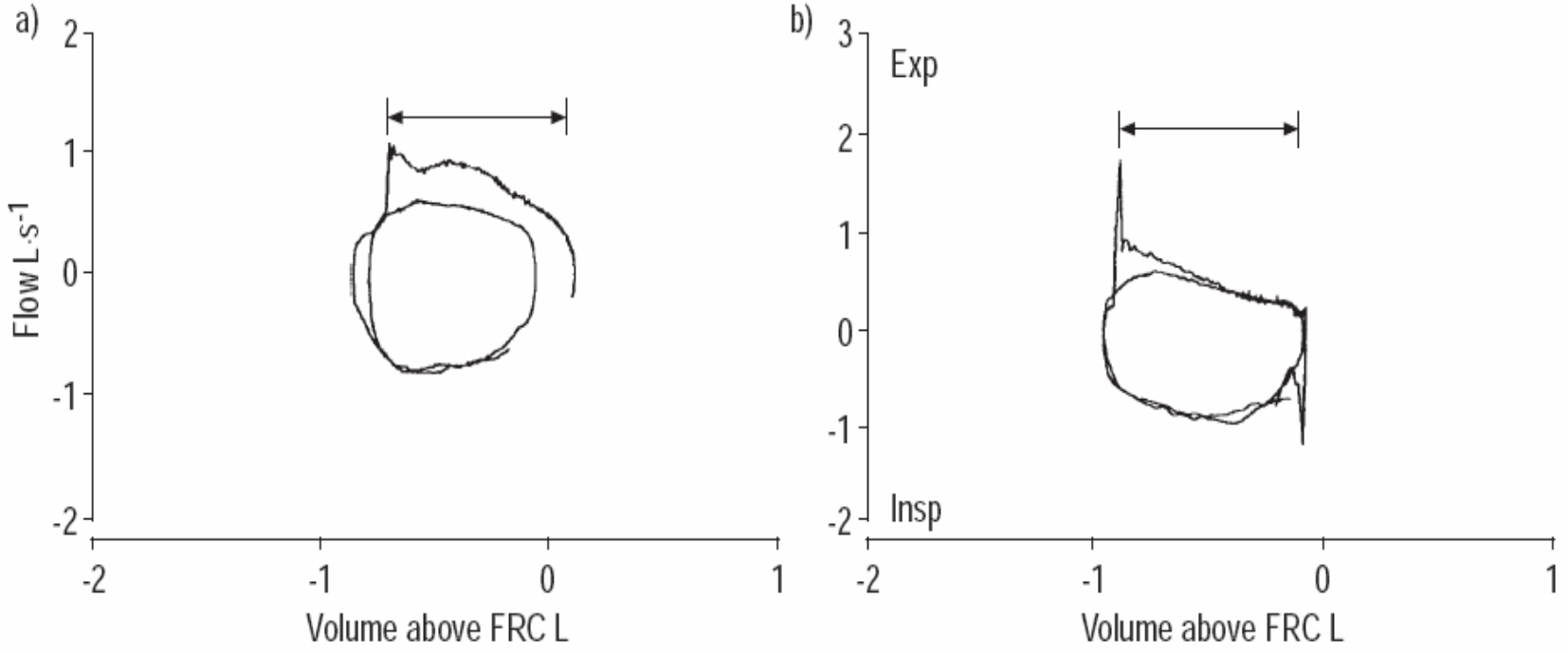
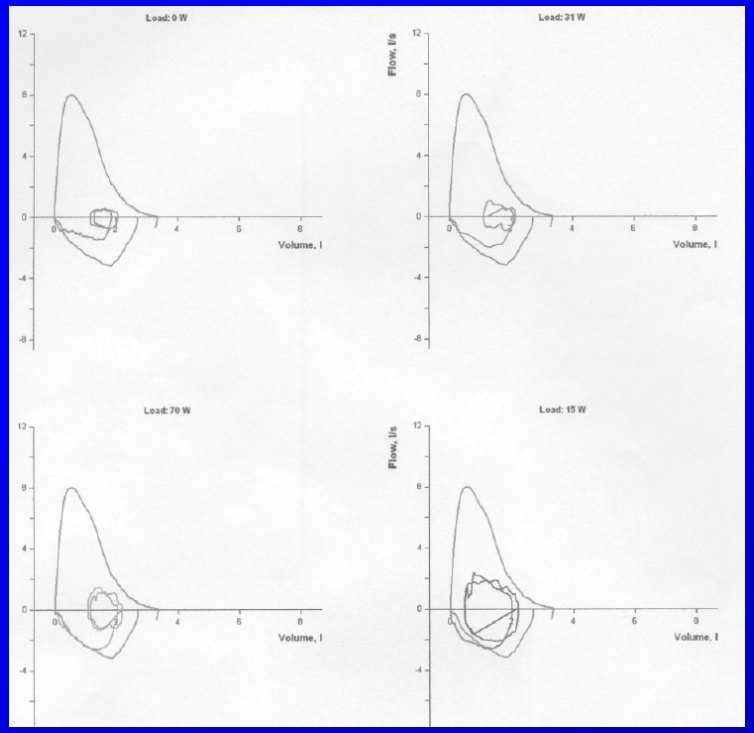


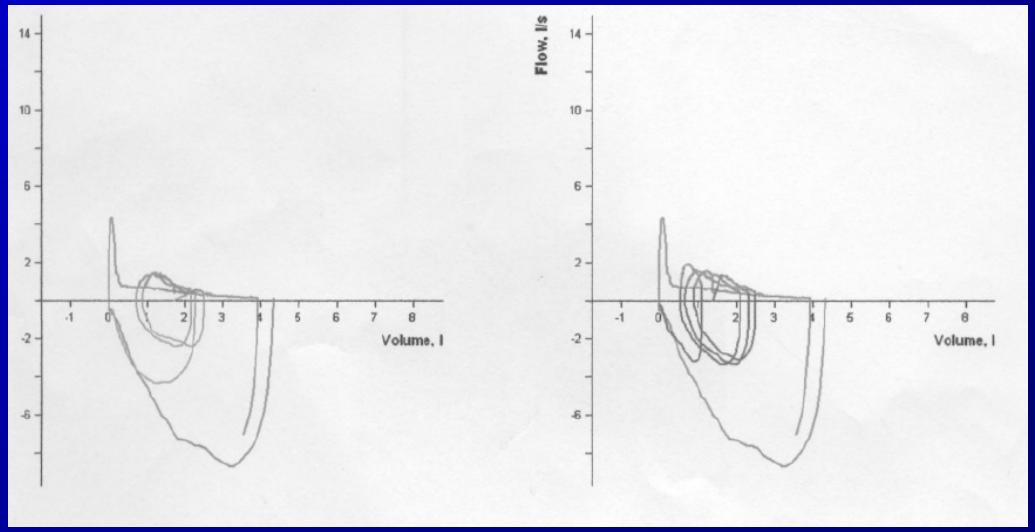
Fig. 1. – Flow-volume loops of negative expiratory pressure (NEP) test breaths and preceding control breaths of a patient a) without flow-limitation (flow limitation (FL), 0% tidal volume (V_t)); inspiratory capacity (IC) 89% pred and b) with flow-limitation encompassing 45% of the tidal control tidal volume (FL, 45% V_T; IC 70% pred). Horizontal arrows indicate volume range over which NEP was applied. Zero volume is end-expiratory lung volume of control breaths. FRC: functional residual capacity; Exp: expiration; Insp: inspiration.

Tidal flow-volume loop durante l'esercizio: loop sovrapposti alla curva flusso-volume massimale vengono eseguiti a diverso carico di lavoro. (Puente-Maestu, 2006)



Non flusso limitato

Flusso limitato

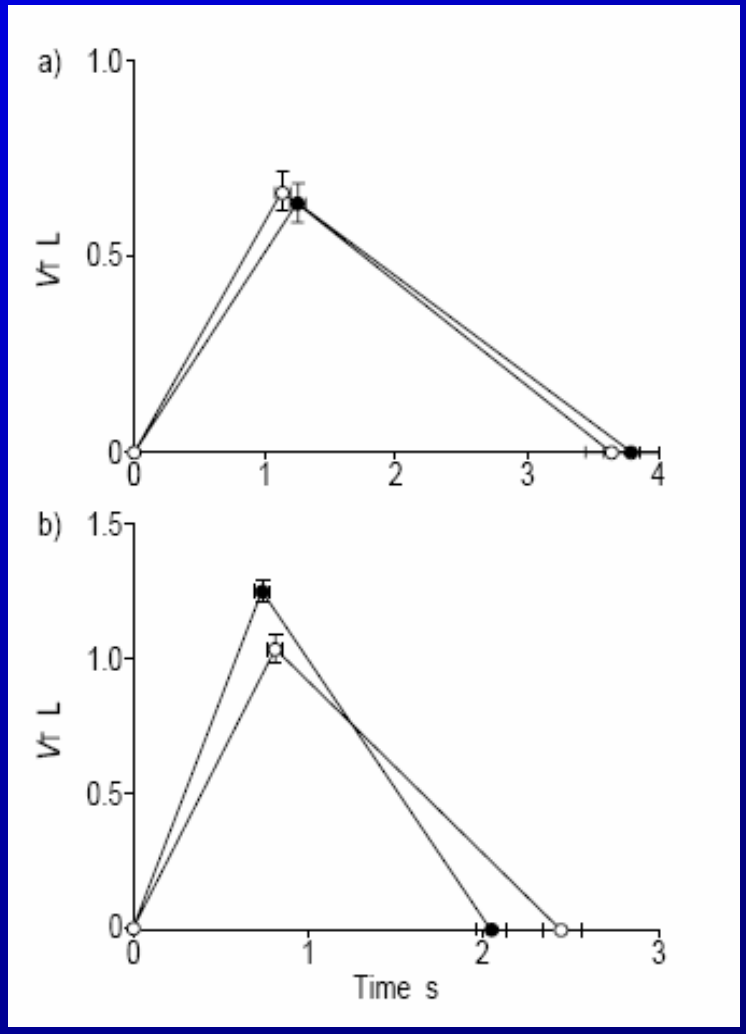


Flusso limitazione e iperinsufflazione dinamica (Diaz, ERJ 2001)

Pattern respiratorio nei non flusso limitati (NFL= cerchietto nero) e nei flusso limitati (FL= cerchietto vuoto) a riposo ed al massimo dello sforzo

A riposo

Al massimo dello sforzo



Flusso limitazione e iperinsufflazione dinamica (Diaz, ERJ 2001)

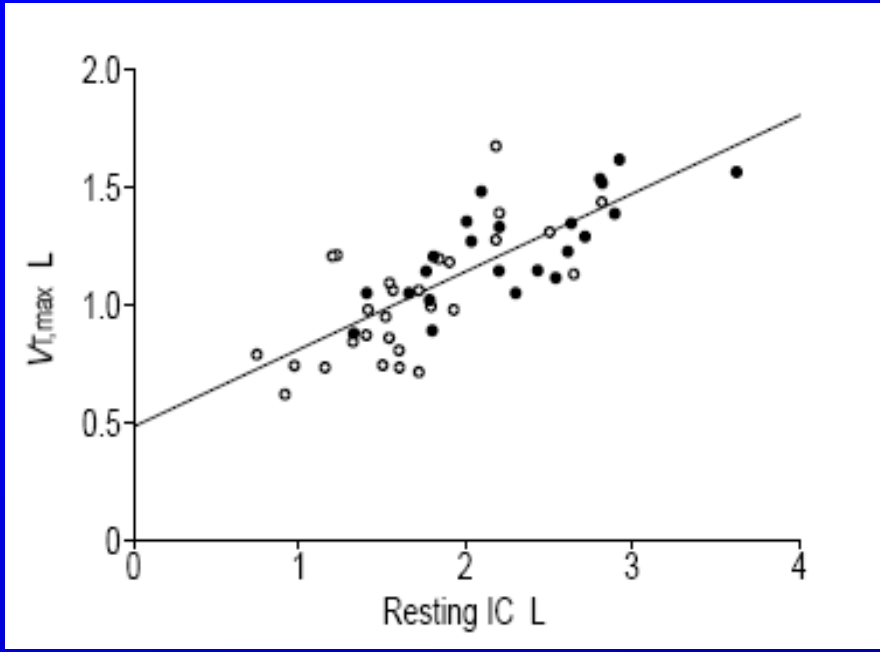
Table 2. – Breathing pattern at rest and at peak exercise of 23 non-flow limited (non-FL) and 29 flow limited (FL) chronic obstructive pulmonary disease patients

	Rest			Peak exercise		
	non-FL	FL	p-value	non-FL	FL	p-value
$\dot{V}_E$ L·min^{-1}	10.3±0.7	10.9±0.4	NS	37.7±1.7	25.9±1.1	<0.001
$\dot{V}_E$ % pred				64±4	41±2	<0.001
$\dot{V}_E$ MVV, %	24±2	41±2	<0.001	87±5	96±5	NS
V_T L	0.64±0.05	0.67±0.05	NS	1.25±0.04	1.04±0.05	<0.02
V_T % pred				62±2	47±3	<0.001
f_R breaths·min^{-1}	16±0.8	16±1	NS	30±1	26±1	<0.02
f_R % pred				103±4	88±3	<0.03
t_I s	1.25±0.06	1.14±0.06	NS	0.74±0.04	0.81±0.03	NS
t_E s	2.61±0.2	2.51±0.2	NS	1.31±0.05	1.65±0.09	<0.02
t_{tot} s	3.79±0.21	3.65±0.21	NS	2.05±0.08	2.45±0.11	<0.03
V_T/t_I L·s^{-1}	0.53±0.04	0.59±0.03	NS	1.75±0.08	1.32±0.06	<0.001
V_T/t_E L·s^{-1}	0.25±0.02	0.27±0.01	NS	0.99±0.05	0.65±0.03	<0.001
t_I/t_{tot}	0.34±0.02	0.32±0.02	NS	0.36±0.01	0.33±0.01	NS

Values are presented as mean±SEM. $\dot{V}_E$: minute volume; MVV: maximal voluntary ventilation; V_T: tidal volume; f_R: breathing frequency; t_I: inspiratory time; t_E: expiratory time; t_{tot}: total breathing cycle time; V_T/t_I : mean inspiratory flow; V_T/t_E: mean expiratory flow; t_I/t_{tot}: duty cycle.

Flusso limitazione e iperinsufflazione dinamica (Diaz, ERJ 2001)

Volume corrente massimo (Vt max) correlato con i parametri funzionali a riposo
IC miglior predittore del VT max nei NFL e FL



Cerchietti neri: non flusso limitati
Cerchietti vuoti: flusso limitati

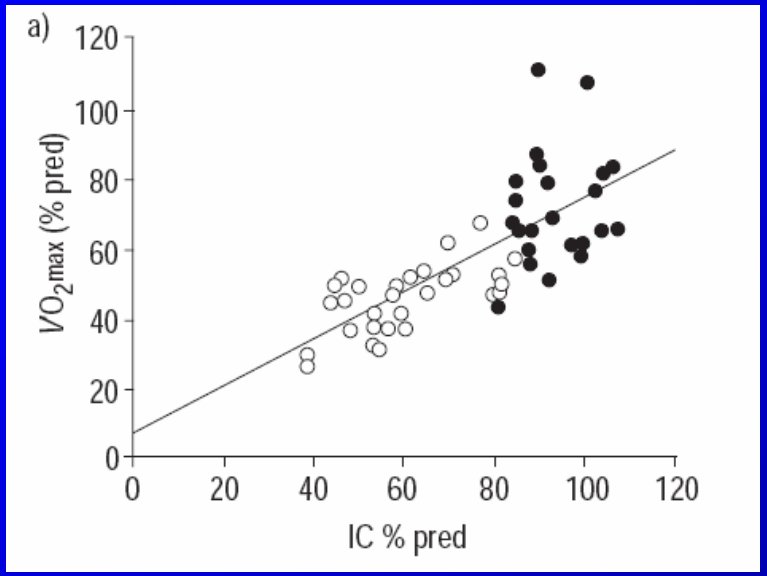
Table 5. – Correlation (r) and determination (r^2) coefficients of maximal tidal volume ($V_{T,max}$) to resting respiratory variables in the 52 chronic obstructive pulmonary disease patients

Variable	r	r^2	p-value
IC L	0.77	0.59	< 0.0001
FEV_1 L	0.61	0.37	< 0.0001
P_{a,O_2} mmHg	0.58	0.34	< 0.0001
FVC L	0.56	0.31	< 0.0001
$P_{I,max}$ cmH_2O	0.43	0.19	< 0.01
P_{a,CO_2} mmHg	-0.40	0.16	< 0.02

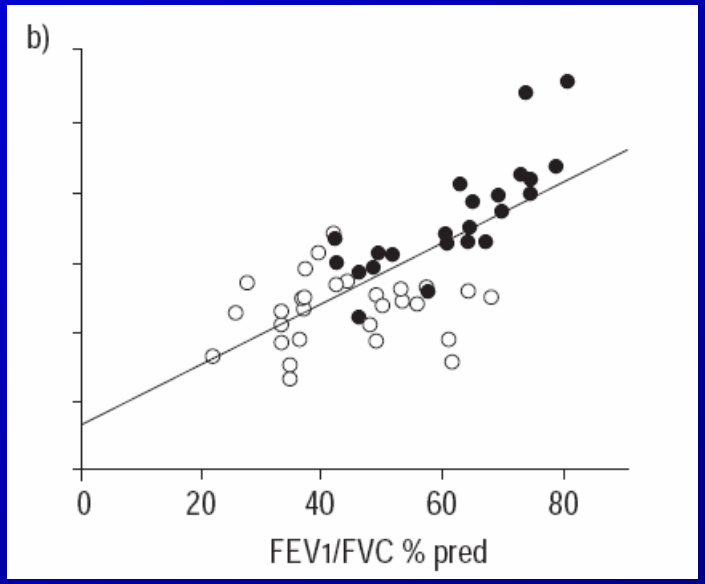
IC: inspiratory capacity; FEV_1: forced expiratory volume in one second; P_{a,O_2}: arterial oxygen partial pressure; FVC: forced vital capacity; $P_{I,max}$: maximal inspiratory pressure; P_{a,CO_2}: arterial carbon dioxide partial pressure.

Flusso limitazione (Diaz, ERJ 2001)

Correlazione tra il VO_2 con parametri funzionali
Nei FL: IC correla con VO_2
Nei NFL: FEV1/FVC correla con VO_2



R= 0,75



R= 0,71

Cerchietti neri: non flusso limitati
Cerchietti vuoti: flusso limitati

Forza dei muscoli respiratori e periferici (Gosselink, AJRCCM 1996)

Un indebolimento dei muscoli respiratori e periferici può contribuire all'intolleranza all'esercizio in pazienti con BPCO

Forza dei muscoli respiratori:
- MIP e MEP

Forza dei muscoli periferici:
- Forza isometrica del m. quadricipite (QF)
- Forza sviluppata alla mano (HF)

Correlazione significativa tra VO_2 e QF (R= 0,55)

Correlazione significativa tra VO_2 e HF (R= 0,53)

Correlazione significativa tra 6MWT e MIP (R= 0,49)

Presenza di comorbilità

La BPCO è associata a malattie cardiovascolari, osteoporosi, neoplasie polmonari, malattie neurologiche, ulcera peptica e gastrite

Soriano (Chest, 2005)

Table 2—*Rate per 10,000 and RR by Major Organ Systems in COPD and Asthma*

Disorders	COPD	RR (95% CI)	Asthma	RR (95% CI)
Blood and lymphatic system	277.8	1.74 (1.4–2.1)	216.9	1.61 (1.3–2.0)
Cardiac	2,256.3	4.01 (3.6–4.4)	648.1	3.52 (3.0–4.1)
Congenital, familial, and genetic	48.1	1.18 (0.8–1.8)	75.6	1.28 (0.9–1.8)
Ear and labyrinth	881.8	1.44 (1.3–1.6)	1,218.0	1.27 (1.2–1.4)
Endocrine	385.3	1.22 (1.1–1.4)	192.9	1.49 (1.2–1.9)
Eye	870.69	1.32 (1.2–1.5)	769.1	1.46 (1.3–1.6)
GI	2,756.5	1.69 (1.6–1.8)	1,995.9	1.49 (1.4–1.6)
General and administration site	2,252.6	1.75 (1.6–1.9)	1,457.6	1.78 (1.6–1.9)
Hepatobiliary	96.33	2.89 (1.9–4.3)	30.26	1.50 (0.8–2.6)
Immune system	481.6	1.78 (1.5–2.1)	822.1	2.54 (2.2–2.9)
Infections and infestations	3,923.6	2.13 (2.0–2.2)	3,995.7	1.52 (1.4–1.6)
Injury, poisoning	607.6	1.23 (1.1–1.4)	747.7	1.50 (1.3–1.7)
Metabolism/nutrition	485.3	1.66 (1.4–1.9)	177.8	1.72 (1.3–2.2)
Musculoskeletal and connective tissue	2,867.7	1.45 (1.4–1.5)	1,654.3	1.60 (1.5–1.7)
Neoplasms benign, malignant, and unspecified	385.3	1.09 (0.9–1.3)	363.1	1.40 (1.2–1.6)
Nervous system	1,207.8	1.48 (1.3–1.6)	800.7	1.54 (1.4–1.7)
Pregnancy, puerperium, and perinatal	11.1	0.43 (0.2–0.9)	148.8	1.27 (1.0–1.6)
Psychiatric	1,063.3	1.98 (1.8–2.2)	747.7	1.68 (1.5–1.9)
Renal and urinary	566.8	1.53 (1.3–1.7)	303.9	1.37 (1.1–1.6)
Reproductive system and breast	377.9	1.17 (1.1–1.4)	480.4	1.40 (1.2–1.6)
Respiratory, thoracic, and mediastinal	2,897.3	3.14 (2.9–3.4)	2,635.2	2.57 (2.4–2.8)
Skin and subcutaneous tissue	1,726.5	1.57 (1.4–1.7)	1,668.1	1.54 (1.4–1.7)
Social circumstances	292.7	1.80 (1.5–2.2)	184.1	2.12 (1.6–2.7)
Surgical and medical	2,315.6	1.51 (1.4–1.6)	1,480.3	1.35 (1.2–1.5)
Vascular	926.2	1.41 (1.3–1.6)	315.2	1.20 (1.0–1.4)

Indice di Comorbidità di Charlson

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

Punteggio totale _____

Celli (Chest 2007):

- VO_2 al picco
- 6MWT
- BMI
- FEV1
- Indice di Charlson

Alta mortalità

Markers infiammatori

Fabbri e Rabe (Lancet, 2007)
BPCO come malattia sistemica cronica in cui la PCR dovrebbe essere il marker infiammatorio della malattia

Hagan (PCRJ, 2007)
I markers dell'infiammazione (PCR, IL-6, TNF-alfa) aumentavano proporzionalmente con la scala della dispnea (MRC)
Correlazione: tra PCR e 6MWT (R= 0,47)

Celli (Thorax, 2006)
PCR più elevata nei soggetti BPCO rispetto ai soggetti fumatori, non fumatori

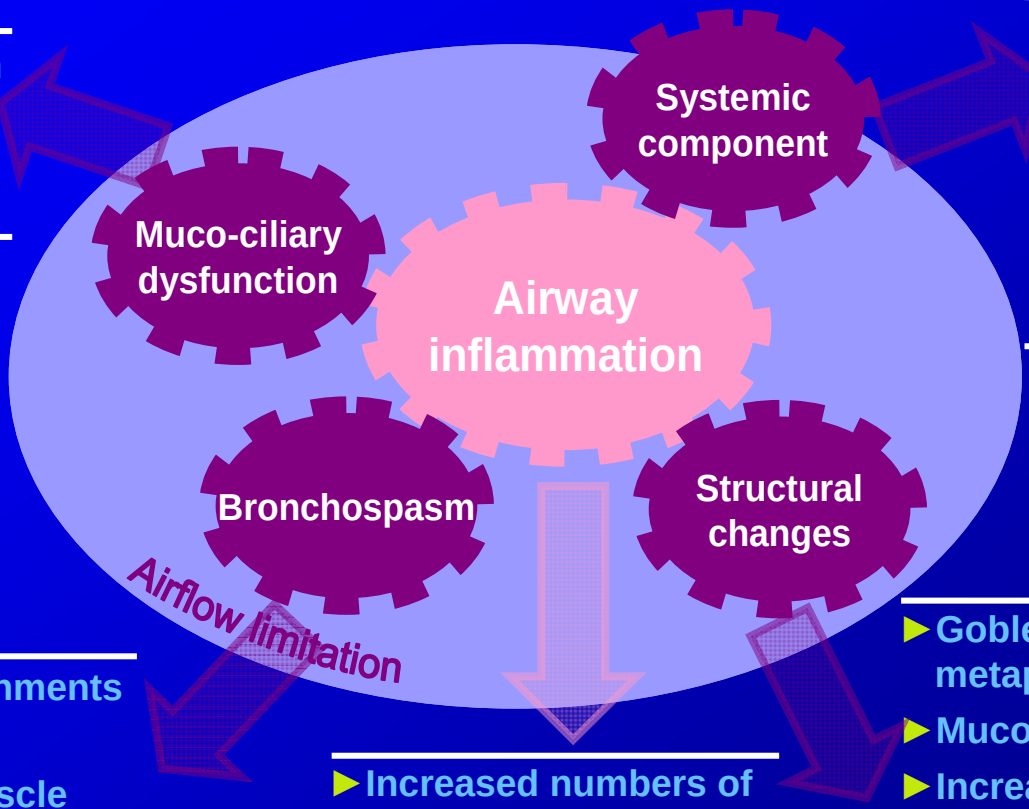
Barnes (IJIF, 2007)
BPCO di grado lieve: PCR, IL-4, IL-6, TNF-alfa, DROMs, misurati nel plasma, espettorato e condensato, presentavano valori maggiori rispetto ai soggetti normali

- MOLTI INDICI CLINICI E FUNZIONALI SONO PARZIALMENTE CORRELATI CON LA TOLLERANZA ALLO SFORZO, MA NESSUN INDICE TUTTAVIA LA SPIEGA COMPLETAMENTE

- LA TOLLERANZA ALLO SFORZO E' QUINDI PROBABILMENTE CONDIZIONATA DA UNA SERIE DI FATTORI CLINICI E FUNZIONALI

Pathophysiological features of COPD

- Mucus hypersecretion
- Reduced mucociliary transport
- Mucosal damage



- Poor nutritional status
- Reduced BMI
- Impaired skeletal muscle
  - weakness
  - wasting

- Loss of alveolar attachments
- Loss of elastic recoil
- Increased smooth muscle contraction

- Increased numbers of inflammatory cells/ activation
- Elevated inflammatory mediators: IL-8, TNF-α, LTB-4 and oxidants
- Protease/anti-protease imbalance

- Goblet cell hyperplasia/ metaplasia
- Mucous gland hypertrophy
- Increased smooth muscle mass
- Airway fibrosis
- Alveolar destruction

IL = interleukin
LTB-4 = leukotriene B4
TNF-α = tumour necrosis factor-α

SCOPO del progetto di ricerca

Valutare il contributo relativo delle varie componenti cliniche, funzionali e biologiche, nel condizionare la tolleranza all'esercizio fisico del paziente con BPCO di differente gravità

studio osservazionale trasversale ("cross-sectional")

Outcome primario

Ricercare una correlazione positiva tra la tolleranza allo sforzo (espressa come risposta al test da sforzo cardio-polmonare) e il rapporto FEV1/VC (indicatore principale della presenza e del grado di ostruzione bronchiale)

Outcomes secondari

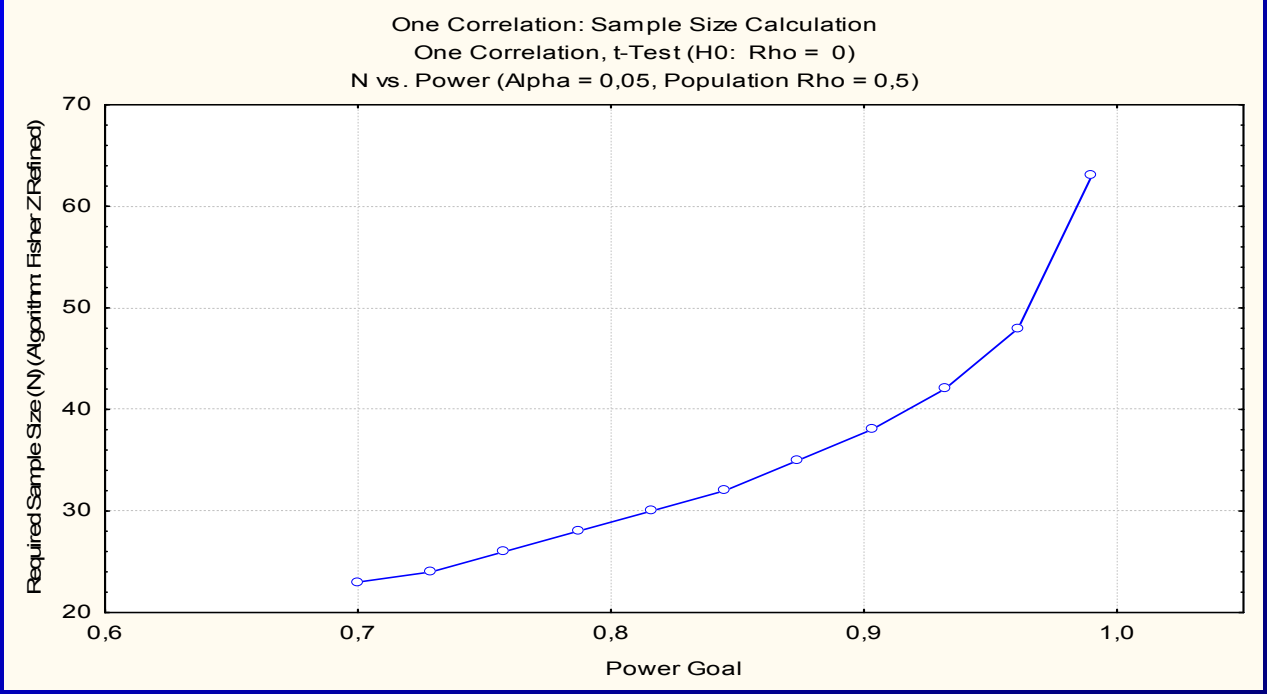
Ricercare una correlazione tra la tolleranza allo sforzo e gli altri indici clinici, funzionali, biologiche

- Ostruzione bronchiale (FEV1 in L e in % pred.)
- Insufflazione polmonare (TLC, VGT, IC)
- Compromissione dello scambio gassoso (DLCO, EGA)
- Limitazione al flusso aereo (presenza o assenza di FL)
- Indici nutrizionali e muscolo-scheletrici (BMI, FFM, forza del m. quadricipite)
- Indici di infiammazione bronchiale e sistemica (nel sangue, nell'espettorato indotto, nell'aria esalate, nel condensato dell'espirato)
- Presenza di comorbilità (cardio-vascolare, metabolica, ecc.)

Calcolo statistico

Correlazione di Pearson (per variabili continue)
r = coefficiente di correlazione (-1<r<+1)
r^2 = varianza spiegata

Calcolo di potenza
-RHO (coefficiente di correlazione della popolazione)=0,5
-P (significatività)= 0,05
-Potenza: almeno 80% (errore beta <20%)



Come variabile dipendente, potrà essere secondariamente considerata anche la risposta al test del cammino in 6 minuti, 6MWT (per quei pazienti che non sono in grado o hanno controindicazioni all'effettuazione del test da sforzo cardiopolmonare, e non hanno controindicazioni al 6MWT)

Verrà inoltre effettuata un'analisi multivariata per stabilire quali e quante delle variabili dipendenti contribuiscono (e con quale peso) a determinare la tolleranza allo sforzo nei pazienti con BPCO

Lo studio degli indici di infiammazione bronchiale e sistemica potrà inoltre portare nuove indicazioni sul ruolo di nuovi marcatori di infiammazione nello sviluppo della BPCO

Tipo di studio: Studio osservazionale trasversale

Selezione dei 40 pazienti:

a) Pazienti con diagnosi clinica e funzionale di BPCO (età maggiore di 40 anni, fumatori o ex-fumatori di almeno 10 pacchetti/anno, con FEV1/VC < 88-89% pred dopo broncodilatatore, ed esclusione di altre malattie respiratorie note (Rx-torace disponibile)

b) Presenza o assenza di comorbilità cardio-vascolari, metaboliche, osteoarticolari o neurologiche (esclusione solo di quelle patologie gravi che controindicano o non permettono l'esecuzione del testa sforzo cardiopolmonare; in questo caso, se possibile verrà effettuato solo il test del cammino in 6 minuti)

c) Con o senza terapia respiratoria regolare con broncodilatatori a lunga durata d'azione e/o corticosteroidi inalatori (sospensione dei farmaci prima delle misurazioni: LABA 24 ore, LAMA e teofillina SR 48 ore, CSI 14 giorni ?)

Criteri di esclusione:

a) Insufficienza respiratoria cronica che richieda ossigenoterapia a lungo termine e/o ventiloterapia domiciliare

b) Recenti riacutizzazioni (nelle 4 settimane precedenti)

c) Gravi comorbilità cardio-vascolari o metaboliche che controindichino l'effettuazione sia del test da sforzo cardiopolmonare che del test del cammino in 6 minuti

d) Neoplasia polmonare o di altri organi negli ultimi 5 anni

e) Altre patologie infiammatorie sistemiche (solo per la misura degli indici di infiammazione sistemica)

Variabili dipendenti:

a) Test da sforzo cardiopolmonare (VO_2 al picco)
b) Test del cammino in 6 minuti: metri percorsi (in valore assoluto e in % predetto)

Variabili indipendenti

• Funzionali:
a) FEV1, FEV1/VC, FEV1/FVC e CI, prima e dopo broncodilatatore (somministrazione in due tempi di salbutamolo e ipratropio) tramite spirometria
b) CPT e VGT e indici correlati, tramite LMN2 e pletismografia
c) Presenza o assenza di limitazione al flusso aereo (con la tecnica del FV loop)

Variabili indipendenti

• Muscolari e nutrizionali:
a) BMI, FFM
b) PImax, PEmax
c) Tensione isometrica del quadricipite
d) Monitoraggio consumo energentico (Armband)

• Biologici:
a) Nel sangue periferico: PCR, emocromo, TNF-alfa, IL-6, microparticelle
b) Nell'espettorato indotto: numero e distribuzione delle cellule infiammatorie, mediatori solubili
c) Nell'aria esalata (ossido nitrico)
d) Nel condensato dell'espirato (MDA, glutatione)

Indicatori di morbilità:
a) Indice di Charlson
b) Classificazione delle più importanti comorbilità secondo scale predefinite (scompenso cardiaco, ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica, diabete, ecc.)

AIG