



SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA



58⁰

Congresso Nazionale
Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

27-30 Novembre 2013

Torino

MODIFICAZIONI DELL'ATTIVAZIONE NEURORMONALE DOPO TRAINING FISICO ED IMPLICAZIONI PROGNOSTICHE IN PAZIENTI ANZIANI CON INSUFFICIENZA CARDIACA

**Pagano G, Parisi V, Femminella GD, De Lucia C,
Cannavo A, Liccardo D, Gambino G, Formisano R,
Petraglia L, Rengo G, Ferrara N, Leosco D**

Dott. Gennaro Pagano

**Università degli studi di Napoli Federico II
Dpt di Scienze Mediche Traslazionali**



Conflitti di interesse

*Pagano G: nessuno. Parisi V: nessuno.
Femminella GD: nessuno. De Lucia C:
nessuno. Cannavo A: nessuno. Liccardo D:
nessuno. Gambino G: nessuno. Formisano
R: nessuno. Petraglia L: nessuno. Rengo G:
nessuno. Ferrara N: nessuno. Leosco D:
nessuno.*

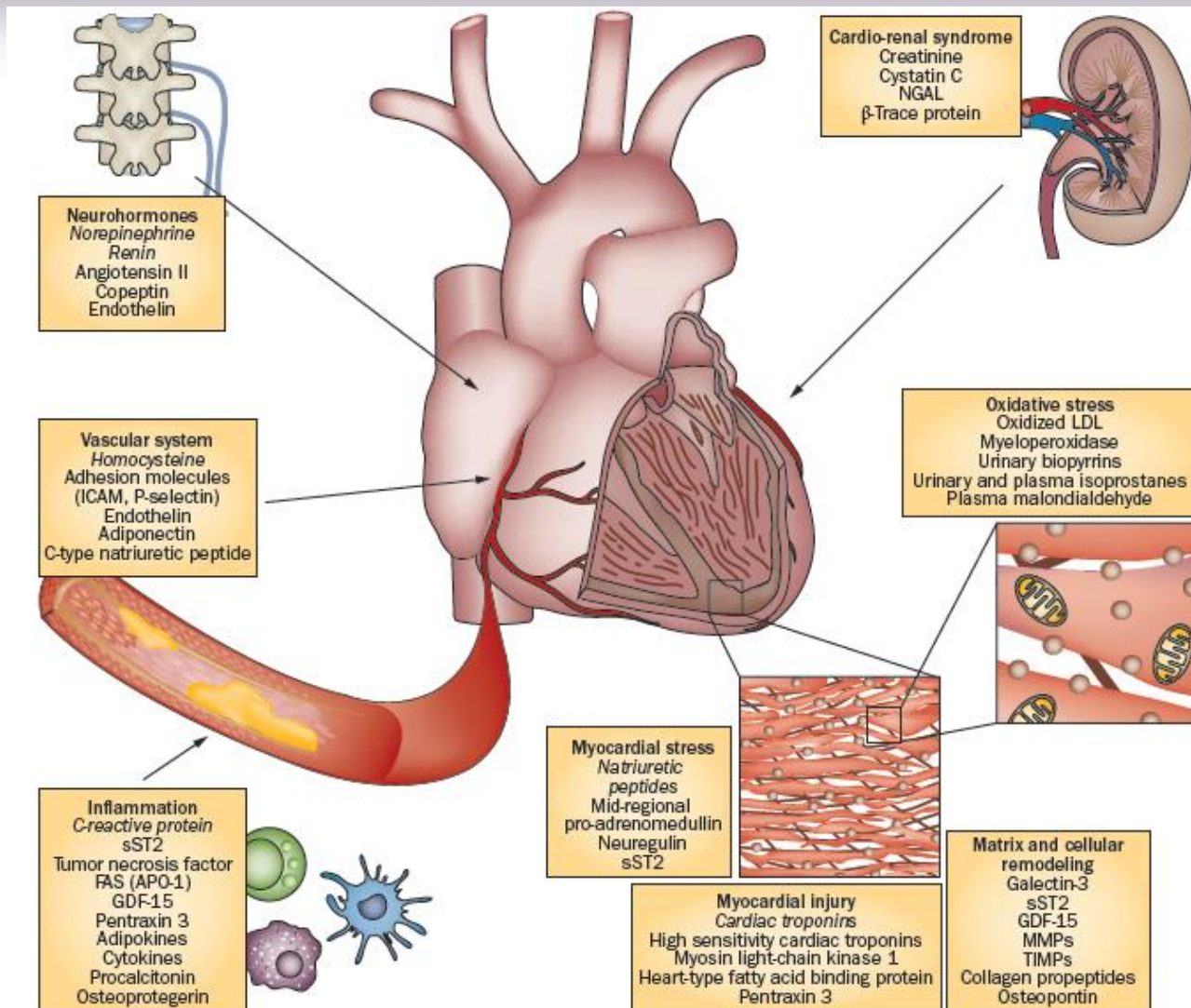
Introduzione

- L'iperattività del sistema nervoso simpatico (SNS) e l'aumentata sintesi e rilascio dei peptidi natriuretici cardiaci rappresentano caratteristiche peculiari dell'insufficienza cardiaca cronica (IC) [1]. Nella fase iniziale della sindrome, l'iperattività del SNS rappresenta una risposta compensatoria in grado di potenziare la contrattilità cardiaca, ma, nel lungo termine, ha un'azione deleteria sull'IC [2].

- Infatti, la stimolazione costante con norepinefrina (NE) induce una downregulation/desensibilizzazione dei recettori β -

1. Lymperopoulos A et al. *Circ Res*. 2013; 113(6):739-53. 3. Tsutamoto T et al. *Circulation*. 1997;96:509-516.

2. DiFrancesco G, Lunati M, Di Rienzo G, et al. *Circulation*. 2005;112:1275-82.



Ahmad, T. *et al.* (2012) Novel biomarkers in chronic heart failure
Nat. Rev. Cardiol. doi:10.1038/nrcardio.2012.37

Introduzione

- Aumentati livelli di NT-proBNP sono correlati allo status emodinamico del paziente con IC e dipendono da numerosi fattori tra cui la pressione telediastolica e la ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro. Sebbene il NT-proBNP non sia specifico di IC, visto che aumenta in numerose situazioni fisiologiche e fisiopatologiche, rappresenta un biomarker cardine nella stratificazione prognostica dei pazienti con IC [5].
- E' noto che gli interventi terapeutici in grado di ridurre la morbilità e la mortalità cardiovascolare in corso di IC possono determinare riduzioni significative di NE e di NT-proBNP [6].

5. - Regeert G et al. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2010;298:H2128. 6. Leussink et al. Cardiovasc Res 2008;78:385-394. Questo supporta l'ipotesi che modifiche di questi neuroormoni potrebbero servire come endpoint surrogati di

Introduzione

- L'esercizio fisico ha numerosi effetti benefici sull'IC ed è raccomandato nelle linee guida internazionali per la gestione dell'IC sulla base della sua capacità di migliorare la qualità della vita e di ridurre morbilità e mortalità cardiovascolari [7].

- Numerosi studi indicano che l'esercizio è in grado di modificare significativamente l'attivazione neuromonale in corso di IC inducendo un'attenuazione dell'ipertono adrenergico e una riduzione dei peptidi natriuretici [8].

- Resta da chiarire se le modifiche a breve termine su NE e NT-proBNP indotte dall'esercizio hanno un

7. Smart NA et al. Int J Cardiol. 2012;140:260-5. 8. Wessely EF et al. Circ Heart Fail. 2011;4:578-88..

Scopo dello studio

Lo scopo del nostro studio è stato di valutare prospettivamente gli effetti di tre mesi di esercizio fisico sull'attivazione neuroormonale e la relazione tra la riduzione dei livelli di NE e NT-proBNP e la prognosi a lungo termine dei pazienti con IC e ridotta frazione di eiezione.

Disegno dello studio

- Abbiamo arruolato 240 pazienti consecutivi (età media 72.5 ± 10.2 anni) tra il Maggio 2006 e il Maggio 2011 che accedevano al Centro di Riabilitazione Cardiologica con diagnosi di IC dell'Università di Napoli Federico II ed alla Riabilitazione Cardiologica della Fondazione IRCCS "Salvatore Maugeri" di Telese Terme.
- Dopo l'arruolamento, tutti i pazienti sono stati sottoposti ad un periodo di esercizio fisico della durata di tre mesi. Dei 240 pazienti inizialmente inclusi nello studio, solo 221 hanno completato il training e

Metodi

Prima e dopo i tre mesi di training fisico sono state effettuate in tutti i pazienti una valutazione clinica completa (includendo classe NYHA, ecocardiogramma e picco VO₂ al test cardiopolmonare). Sono stati raccolti i dati demografici (Età, Sesso), la presenza di fattori di rischio cardiovascolare, di comorbidità (BPCO, IRC etc), la terapia farmacologica e misurati l'NTproBNP sierico e la NE plasmatica.

Follow-up

L'endpoint primario era la morte

Metodi

Protocollo di esercizio fisico

I pazienti erano sottoposti ad un esercizio fisico della durata di tre mesi strutturato su un regime ospedaliero-ambulatoriale. Le sessioni si svolgevano tre volte a settimana con monitoraggio continuo dell'elettrocardiogramma e sotto la supervisione di un cardiologo, di un fisioterapista e di un infermiere. Ogni sessione era preceduta da 5 minuti di riscaldamento e seguita da 5 minuti di defaticamento. Gli esercizi avevano una durata di 30 minuti ed erano effettuati su una bicicletta ergometrica con settata ad un target del 60–70% del piccolo test cardiopolmonare e del test di sforzo.



Metodi

Test cardiopolmonare

Un esercizio incrementale è stato effettuato fino al sopraggiungere di fatica o segni di ischemia miocardica. I pazienti pedalavano in posizione verticale su un cicloergometro (Ergometrics 800 S) ad una frequenza costante di 60 rpm. Il lavoro aumentava di 1 W ogni 5 secondi (protocollo ramp). I gas espirati erano analizzati mediante Sormedics 2900 Z. La calibrazione dei volumi e dei gas (O_2 e CO_2) era effettuata prima di ogni test.

Il livello ventilatorio era misurato mediante il metodo V-slope. Il picco di VO_2 corrispondeva alla media dell'uptake di ossigeno negli ultimi 30 secondi di esercizio. In tutti i pazienti il picco VO_2 era misurato al baseline e al termine del periodo di tre mesi di esercizio fisico.



Analisi statistica

Le variabili continue, distribuite normalmente, sono espresse come media standard deviation e comparate mediante il test t di Student. Le variabili categoriche sono espresse come proporzione e comparate mediante il test χ^2 con valutazione del risk ratios e dell'intervallo di confidenza al 95%.

I valori medi di tutti I parametri erano misurati prima e dopo l'esercizio fisico e comparati con il test t di Student.

Per valutare il ruolo delle modifiche indotte dall'esercizio fisico nel predire la morte cardiaca, un'analisi di sopravvivenza secondo Cox è stata utilizzata includendo i delta % dei biomarker aggiustati per i loro valori basali.

Tutti i dati sono stati inseriti in un database

5. GSCG

Risultati

Table 1. Baseline clinical characteristics of the study population (pts n.221)

Age (year) *	72.5±10.25
Male, % (n)	65% (144)
HF ischemic etiology, % (n)	55% (122)
LVEF, % *	32.5±10.4
NYHA class % (n) *	II =13.1 (29) / III =86.9 (192)
peak VO ₂ , ml/min *	12.36±1.45
HR, bpm*	83.6±24.5
<i>Comorbidity</i>	
Hypertension, % (n)	77% (171)
Diabetes, % (n) *	46% (102)
COPD, % (n)	52% (115)
CKD, % (n)	48% (106)
<i>Therapy</i>	
ACE-I, % (n)	76% (168)
ARBs, % (n)	13% (29)
Beta-Blockers, % (n)	49% (109)
Diuretics, % (n)	74% (164)
CaChanAnt, % (n)	28% (64)
<i>Biomarkers</i>	
NT-proBNP, pg/ml *	2111.4±1145
Norepinephrine, pg/ml *	641.8±215

Risultati

Table 2. Changes in clinical, functional, and neurohormonal parameters after exercise training.

	Baseline	Post-Training	p value
LVEF, %	32.5±10.4	33.5±10.5	<0.0001
peak VO ₂ , ml/min	12.36±1.5	13.5±1.94	<0.0001
HR, bpm	83.6±24.5	69.2±16.5	<0.0001
NT-proBNP, pg/ml	2111.5±1145.6	1532±851.5	<0.0001
Norepinephrine, pg/ml	641.86±215.3	577.83±266.6	<0.0001

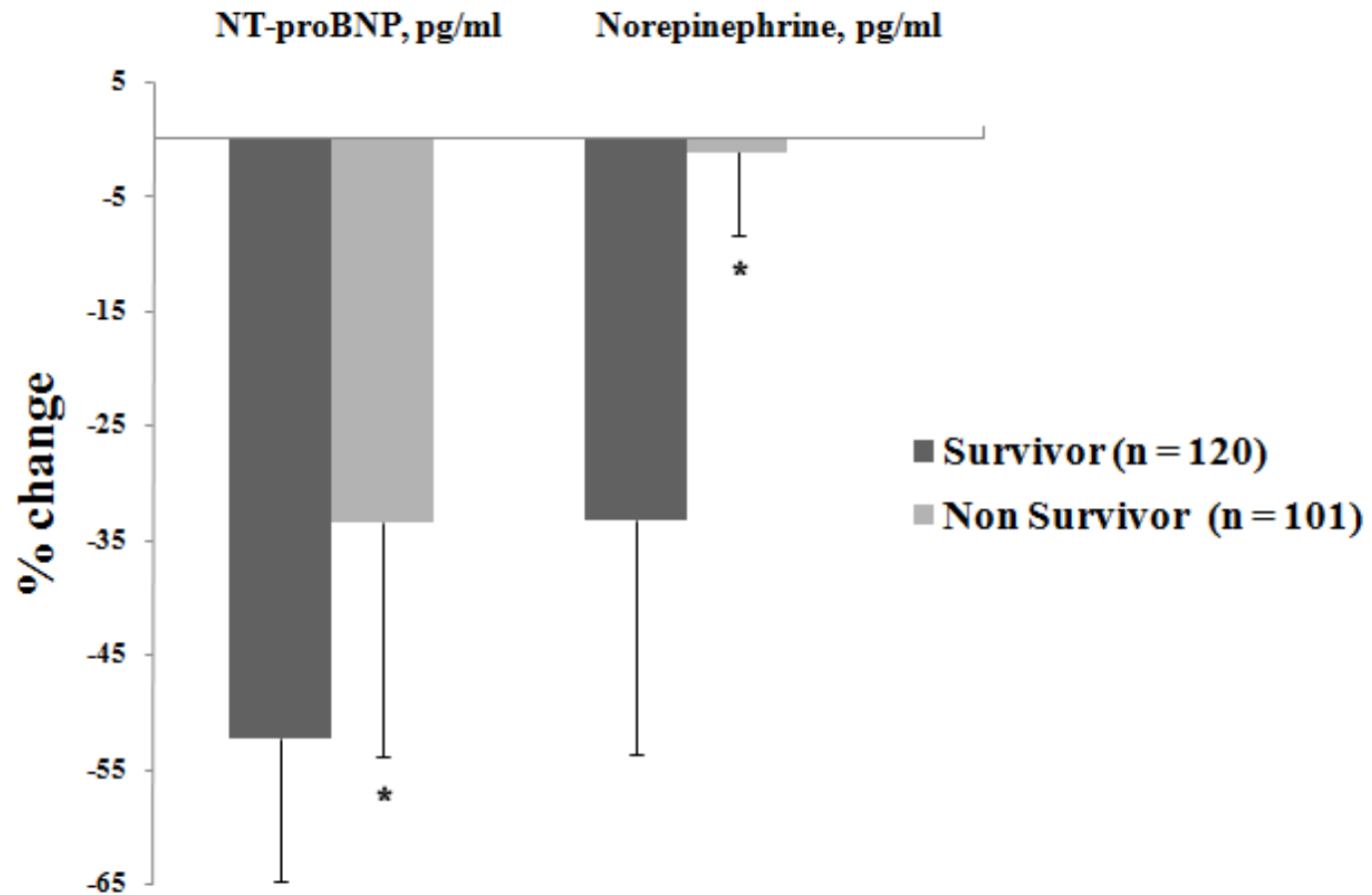
Risultati

Table 3. Multivariable Cox Proportional Hazard Survival analysis for exercise-induced changes (delta) of functional and blood parameters along with demographic factors and baseline covariates.

	β	Wald	Hazard Ratio	p value
Age	-.009	0.433	0.992	.510
Gender: Male	-.373	1.527	0.688	.217
Delta% LVEF	.043	8.984	1.044	.003
Delta% Peak VO2	.023	1.787	1.023	.181
Delta% HR	-.010	.854	0.990	.355
Delta% NT-proBNP	.777	7.508	2.175	.006
Delta% Norepinephrine	3.657	41.641	38.757	<.0001
Baseline LVEF	-.002	0.011	0.998	.917
Baseline Peak VO2	-.474	15.556	0.623	.0001
Baseline HR	-.014	3.647	0.986	.056
Baseline NT-proBNP	.000	6.269	1.000	.012
Baseline Norepinephrine	-0.001	0.553	0.999	0.457

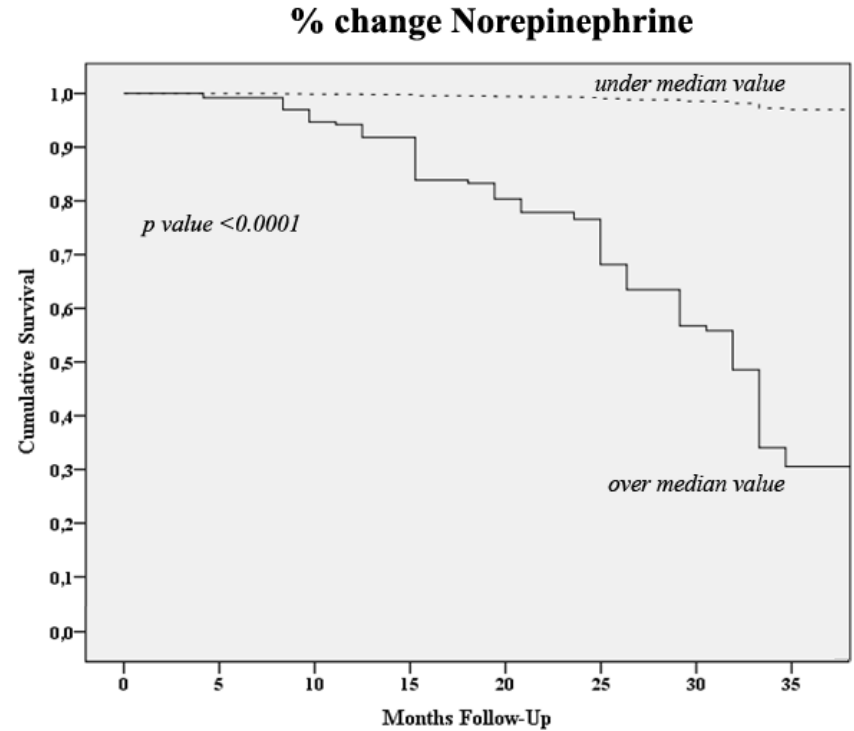
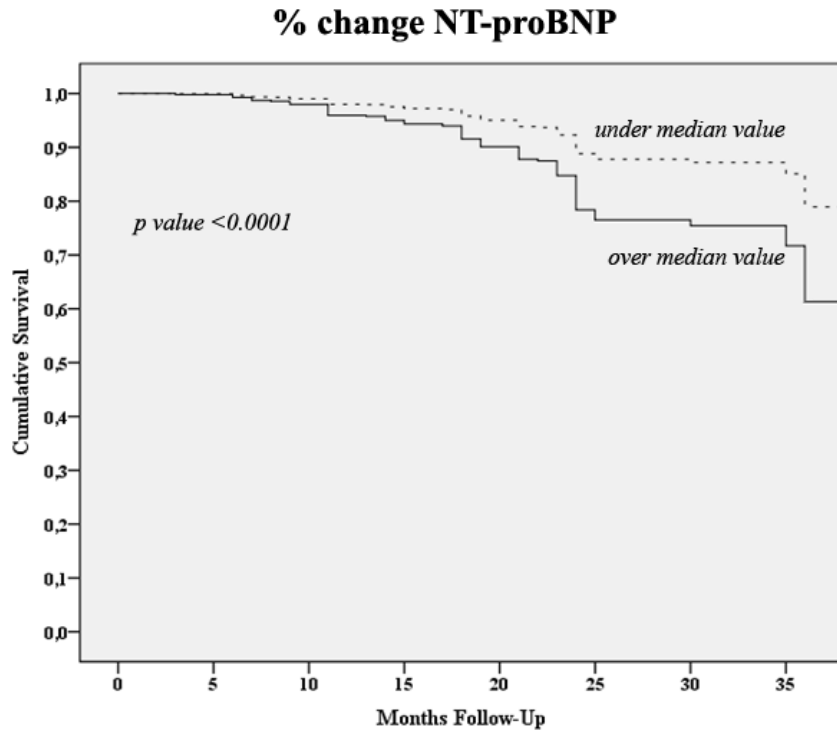
Risultati

Figure 1



Risultati

Figure 2



Conclusioni

I risultati del presente studio indicano che le modifiche a breve termine della norepinefrina plasmatica e dell'NT-proBNP dopo esercizio fisico hanno un valore predittivo sulla mortalità cardiaca in pazienti con IC.

L'osservazione che l'esercizio fisico non è in grado di ridurre la NE nei pazienti con prognosi infausta suggerisce che la capacità di questo strumento non farmacologico di ridurre l'ipertono adrenergico potrebbe diventare una discriminante per un migliore inquadramento prognostico di questa classe di pazienti ad alto rischio.

Infine, i risultati del nostro studio suggeriscono che, piuttosto che la misurazione basale della NE, la sua riduzione



SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA



58⁰

Congresso Nazionale
Società Italiana di Gerontologia e Geriatria

27-30 Novembre 2013

Torino

MODIFICAZIONI DELL'ATTIVAZIONE NEURORMONALE DOPO TRAINING FISICO ED IMPLICAZIONI PROGNOSTICHE IN PAZIENTI ANZIANI CON INSUFFICIENZA CARDIACA

**Pagano G, Parisi V, Femminella GD, De Lucia C,
Cannavo A, Liccardo D, Gambino G, Formisano R,
Petraglia L, Rengo G, Ferrara N, Leosco D**

Dott. Gennaro Pagano

**Università degli studi di Napoli Federico II
Dpt di Scienze Mediche Traslazionali**

