

PREVENZIONE**IL RUOLO DELL'ATTIVITÀ FISICA**

GIULIA QUINTO, ANDREA ERMOLAO

Introduzione

Gli effetti benefici dell'attività fisica nel prevenire lo sviluppo dell'aterosclerosi e delle patologie ad essa correlate sono già da tempo noti. Tuttavia, negli ultimi anni, le ricerche scientifiche che supportano queste evidenze sono notevolmente aumentate, mettendo in correlazione la prevenzione primaria e secondaria dell'aterosclerosi sia con lo svolgimento di attività fisica da parte del paziente, sia con la capacità funzionale che l'individuo possiede e può incrementare grazie alla pratica di esercizio fisico. Attualmente, tutte le principali linee guida internazionali raccomandano, in classe di evidenza IA, il cambiamento dello stile di vita e, nello specifico, l'implementazione dell'esercizio fisico per la prevenzione delle patologie aterosclerotiche (1, 2). Le definizioni principali dei ter-

mini associati all'esercizio fisico sono riportate in *Tabella 1* (3).

Meccanismi anti-aterogeni dell'esercizio fisico

I meccanismi fisiologici e biomolecolari alla base degli importanti benefici prodotti dall'esercizio sono tutt'ora oggetto di studio, dato l'effetto pleiotropico dell'attività fisica su molteplici aspetti correlati alla genesi, alla progressione ed alle complicanze della placca aterosclerotica. Questi meccanismi sono riassunti nella *Figura 1* e successivamente descritti nel testo.

Il controllo del *profilo lipidico*, uno dei principali fattori determinanti la formazione delle placche aterosclerotiche, è certamente uno dei potenziali target dell'attività fisica, anche se, negli anni, i diversi studi svolti hanno dimostrato risultati non del tutto uniformi. In particolare, l'attività fisica aerobica svolta ad intensità almeno moderata, agisce sulla concentrazione di HDL, portando mediamente ad un incremento di questa lipoproteina, in modalità che alcuni studi hanno dimostrato essere dose-dipendente. L'associazione tra attività fisica aerobica e riduzione di LDL, trigliceridi e colesterolo totale appare invece meno forte, anche se, mediamente, si osserva una riduzione significativa di tali valori, seppur modesta. Questo effetto è dimostrato anche per protocolli che prevedano un training della forza, in seguito al quale, tuttavia, non

Tabella 1 - Glossario della terminologia relativa all'esercizio fisico.

Termine	Definizione
Sedentarietà	Qualsiasi comportamento durante le ore di veglia caratterizzato da un basso livello di dispendio energetico in posizione seduta, reclinata o sdraiata.
Attività fisica	Qualsiasi movimento prodotto dalla muscolatura scheletrica che richiede una spesa energetica.
Esercizio fisico	Tipo di attività fisica che comprende movimenti del corpo pianificati, strutturati e ripetitivi atti a migliorare o mantenere l'efficienza fisica.
Capacità funzionale	Intensità massima di sforzo fisico che un soggetto è in grado di sostenere.

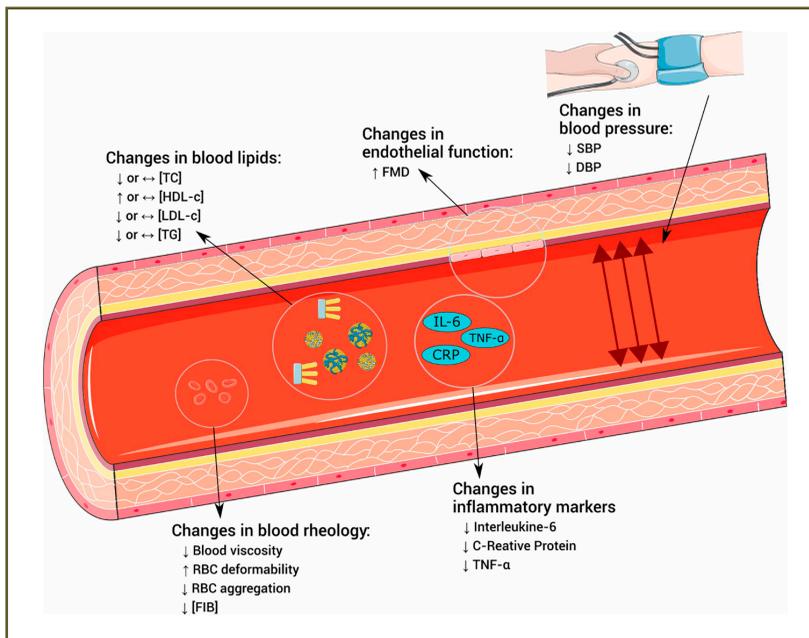


Figura 1 - Principali meccanismi di efficacia dell'esercizio fisico nella prevenzione primaria dell'aterosclerosi. Tratto da: Santos LP, Umpierre D. *Exercise, Cardiovascular Health, and Risk Factors for Atherosclerosis: A Narrative Review on These Complex Relationships and Caveats of Literature. Front Physiol. 2020; 11: 1-13.*

TC, total cholesterol; HDL, high density lipoprotein-cholesterol; LDL, low density lipoprotein-cholesterol; TG, triglycerides; FMD, flow-mediated dilatation; SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; RBC, red blood cell; FIB, fibrinogen; IL-6, interleukine-6; CRP, C-reactive protein; TNF- α , tumoral necrosis factor α .

si osserva un significativo cambiamento nella porzione di HDL circolanti (4).

L'esercizio fisico regola inoltre direttamente la *funzione endoteliale*, agendo sui vasi sanguigni, tramite meccanismi ben riconosciuti. In particolare, ogni tipologia di attività fisica (aerobica, di forza o una loro combinazione) è stata dimostrata in grado di migliorare la funzione vascolare endotelio-mediata, valutata soprattutto tramite tecniche quali gli ultrasuoni o la pletisimografia. Al contrario, la sedentarietà può portare alla compromissione della funzionalità endoteliale anche in soggetti altrimenti sani. Alcuni trial clinici hanno dimostrato come la funzione endoteliale risulti alterata già dopo solo tre ore di mantenimento della posizione seduta e come anche solo 5 minuti di interruzione di questa condizione attraverso la pratica di attività fisica leggera (ad esempio, passeggiata) siano in grado di prevenire tali effetti (4, 5). Dal punto di vista molecolare, l'esercizio fisico strutturato riduce inoltre l'espressione e la circolazione delle *cell adhesion mo-*

lecules (CAMs), che giocano un ruolo fondamentale nello sviluppo iniziale della patologia aterosclerotica, e dell'endotelina-1. Da questo punto di vista è possibile quindi considerare l'esercizio fisico come una terapia non farmacologica in grado di ridurre l'*endothelial adhesiveness*. Inoltre, agisce regolando l'omeostasi dell'ossido nitrico, modulando così lo stress ossidativo al quale le pareti dei vasi sono sottoposte (5, 6). Altro fattore fondamentale per lo sviluppo dell'aterosclerosi è l'*infiammazione cronica*. L'attività fisica possiede importanti proprietà antiinfiammatorie, agendo su diverse citochine implicate nello sviluppo e nel mantenimento della placca aterosclerotica. In particolare, si è osservato come l'esercizio fisico agisca direttamente su TNF- α , un attore cruciale nello sviluppo della patologia e nel controllo della funzionalità vascolare, diminuendone la concentrazione. Inoltre, se effettuato regolarmente, l'esercizio riduce i livelli di IL-6, che sono dimostrati correlarsi positivamente al rischio di mortalità cardiovascolare. In ultima analisi

si, l'esercizio fisico è in grado di ridurre anche le concentrazioni di altre due citochine pro-infiammatorie quali IL-1 β ed IL-18, quest'ultima di recente riscontrata aumentata in pazienti con obesità, sindrome metabolica e diabete mellito di tipo 2, come parte del processo di infiammazione cronica di basso grado che caratterizza queste condizioni. Un'ulteriore azione che comporta una diminuzione delle citochine pro-infiammatorie circolanti, è quella che l'esercizio fisico esplica a livello del tessuto adiposo viscerale. Infatti, una sua riduzione, conseguente all'aumento del dispendio energetico, si ripercuote in una diminuzione della secrezione di adipochine, responsabili del mantenimento di un livello elevato di infiammazione sistemica. Al contrario, l'esercizio fisico favorisce la secrezione da parte anche del muscolo scheletrico di citochine in grado di limitare la flogosi, tra cui una delle più importanti e recentemente oggetto di particolare studio è l'adiponectina. Si è infatti osservato che la concentrazione di quest'ultima aumenta in seguito all'esecuzione di attività fisica, sia acutamente che cronicamente, soprattutto in seguito allo svolgimento di esercizio fisico aerobico ad elevata intensità. Questo fenomeno si realizza in tutti i pazienti, sia normopeso che affetti da obesità (7).

Negli ultimi anni, parlando di effetto anti-infiammatorio dell'esercizio fisico, è stato coniato il termine *anti-inflammatory exerkinnes*, che comprende molecole secrete non solo dal muscolo scheletrico ma anche da molti altri organi, e raggruppa citochine e fattori umorali che contribuiscono all'effetto globale che l'esercizio fisico comporta. Queste sostanze sono ancora oggi oggetto di studio, dato il loro importante potenziale terapeutico (7).

Nell'ambito di questo gruppo, oltre a molecole già nominate come IL-6, e l'adiponec-

tina, merita un breve approfondimento il ruolo dell'irisina. Questa miochina, proteina espressa dal tessuto muscolare, possiede numerose proprietà, tra cui quelle anti-infiammatorie (regolando l'omeostasi dei ROS ed agendo nella via di segnalazione di NF-kB), e regolatrici della funzionalità endoteliale. La sua secrezione è stata associata all'esecuzione di diverse tipologie di esercizio fisico, malgrado i risultati degli studi appaiano in alcuni casi discordanti. In particolare, l'attività fisica aerobica ed il training della forza svolti ad intensità moderate aumentano transitoriamente la concentrazione di irisina plasmatica, mentre sembrerebbe che l'allenamento cronico porti ad una sua paradossale riduzione. La definizione del ruolo realmente giocato dall'esercizio fisico e degli effetti dell'irisina saranno certamente una delle sfide della ricerca futura.

È importante, in ultima analisi, ricordare come l'attività fisica svolga un ruolo regolatore anche a livello dei *macrofagi* e su parametri reologici, come la *viscosità plasmatica*, entrambi importanti nella genesi e nella progressione della malattia aterosclerotica. In particolare, l'attività fisica è in grado di prevenire la formazione di *foam cells* a partire dai macrofagi, favorendo così il trasporto dei lipidi al fegato e di ridurre la concentrazione di fibrinogeno, diminuendo la viscosità e la probabilità di fenomeni di aggregazione piastrinica (4). Una sintesi schematica dei meccanismi descritti è riportata nella *Tabella 2*.

L'esercizio fisico, per le ragioni appena descritte, gioca quindi un ruolo rilevante nella prevenzione della genesi e progressione della placca aterosclerotica. A ciò, va aggiunto che esso agisce anche nella prevenzione delle complicanze delle placche aterosclerotiche già formate, che spesso sono la causa di sindromi cliniche acute, come l'infarto del miocardio o l'ictus cerebri.

Tabella 2 - Principali meccanismi di efficacia dell'esercizio fisico nella prevenzione primaria dell'aterosclerosi. LDL, low-density lipoprotein; TG, trigliceridi; CT, colesterolo totale; HDL, high-density lipoprotein; MMPs, metalloproteinasi di matrice.

Target	Effetti principali
Profilo lipidico	↓ [LDL], [TG] e [CT] ↑ [HDL]
Funzione endoteliale	↑ Ossido Nitrico (NO) ↓ stress ossidativo
Infiammazione cronica	↑ <i>anti-inflammatory exerkinases</i>
Parametri reologici	↓ viscosità plasmatica
Stabilizzazione della placca aterosclerotica	↑ collagene ed elastina ↓ MMPs

Infatti, l'esercizio fisico regolare migliora la *stabilità di placca* aumentando la concentrazione di collagene ed elastina (che portano alla formazione di un tessuto fibroso più spesso), diminuendo il grado di infiammazione avventiziale e la concentrazione di macrofagi all'interno della placca. Inoltre, modula la concentrazione e l'azione delle metalloproteinasi di matrice (come MMP-2 e MMP-9), che agiscono sulle dimensioni della placca e la sua probabilità di rottura (6).

Esercizio fisico, effetto sui fattori di rischio cardiovascolare e prevenzione secondaria

L'attività fisica, oltre ad agire a livello molecolare su tutti i fattori determinanti la nascita e lo sviluppo della placca aterosclerotica, agisce anche modulando in misura diversa altri *fattori di rischio* per patologie cardiovascolari strettamente correlate all'aterosclerosi, come l'ipertensione arteriosa, il diabete mellito di tipo 2 e l'obesità. L'azione che svolge è interconnessa a molti meccanismi molecolari descritti precedentemente, e si esplica a livello clinico in modo molto evidente, rendendo l'esercizio fisico non solo efficace nella prevenzione primaria ma al tempo stesso una terapia

“pleiotropica” per la maggior parte dei fattori di rischio cardiovascolari (9).

In particolare, diverse meta-analisi hanno recentemente descritto come l'attività fisica aerobica di intensità moderata/elevata, in soggetti normotesi ed ipertesi, comporti una significativa diminuzione della pressione arteriosa, con riduzioni di 5-8 mmHg per la pressione arteriosa sistolica e di 2-4 mmHg per la diastolica. Effetti simili, seppure supportati da minori evidenze, sono riportati anche in seguito allo svolgimento di esercizi di forza (2).

Noto già da diversi anni è inoltre il ruolo che l'attività fisica svolge nel controllo glicemico e dell'insulina sensibilità/resistenza. Lo svolgimento regolare di esercizio fisico ha un effetto di prevenzione primaria sul DMT2 e, se effettuato da soggetti già affetti da tale patologia, contribuisce al controllo glicemico riducendo il fabbisogno terapeutico (10). L'esercizio fisico svolge quindi un ruolo fondamentale nella prevenzione primaria della patologia aterosclerotica, associando a questo anche un importante effetto su altri fattori di rischio, che amplifica il beneficio complessivo. Inoltre, anche in pazienti in cui l'aterosclerosi è già sfociata in eventi clinicamente rilevanti, l'attività fisica si dimostra efficace nel ridurre il rischio di ulteriori episodi.

Primo fra tutti, fondamentale è il ruolo che la *riabilitazione cardiovascolare* gioca in pazienti affetti da coronaropatia cronica, dopo un evento acuto. Il primo e più importante effetto che consegue ad una corretta riabilitazione cardiovascolare in pazienti post-rivascolarizzazione (indipendentemente dal tipo di intervento utilizzato) è la riduzione della mortalità cardiovascolare e di quella da tutte le cause. Tale riduzione, dimostrata in moltissimi trial randomizzati controllati, può variare dal 10% al 25%, in funzione del tipo di pazienti presi in considerazione e del tipo di terapia farmacologica associata all'esercizio fisico. Questo, infatti, si è visto essere più efficiente se associato ad una terapia farmacologica ottimale per il paziente (11).

Evidenze importanti, seppur meno numerose, dimostrano anche l'effetto della riabilitazione cardiovascolare sulla riduzione delle ospedalizzazioni dopo il primo evento e sulla riduzione di eventi cerebrovascolari. Infine, ulteriore effetto associato, è l'incremento della capacità funzionale che si ottiene in seguito alla riabilitazione cardiovascolare, che porta ad un miglioramento

importante della qualità di vita e ad una diminuzione dello stress psicosociale che normalmente consegue ad un evento cardiovascolare maggiore non fatale. I meccanismi alla base della prevenzione secondaria in pazienti con coronaropatia comprendono l'effetto anti-aterogeno dell'esercizio fisico, che si è dimostrato efficace anche dopo lo sviluppo della patologia, ed anche gli effetti anti-trombotico, anti-aritmico ed emodinamico. Le modalità di somministrazione dell'esercizio fisico durante la riabilitazione cardiovascolare dimostratesi efficaci possono variare, ma generalmente il programma inizia in ambiente protetto e poi, gradualmente, diventa educazione ad un piano di attività fisica personalizzato da svolgere in autonomia (11).

La relazione tra attività fisica e prevenzione secondaria di *eventi cerebrovascolari* è più controversa. Come detto in precedenza, l'esercizio fisico gioca un ruolo fondamentale nel controllo dei valori pressori, ma i trial clinici sono carenti nel descrivere una associazione tra la sua pratica ed una diminuzione del numero di eventi cerebrovascolari successivi al primo (12).

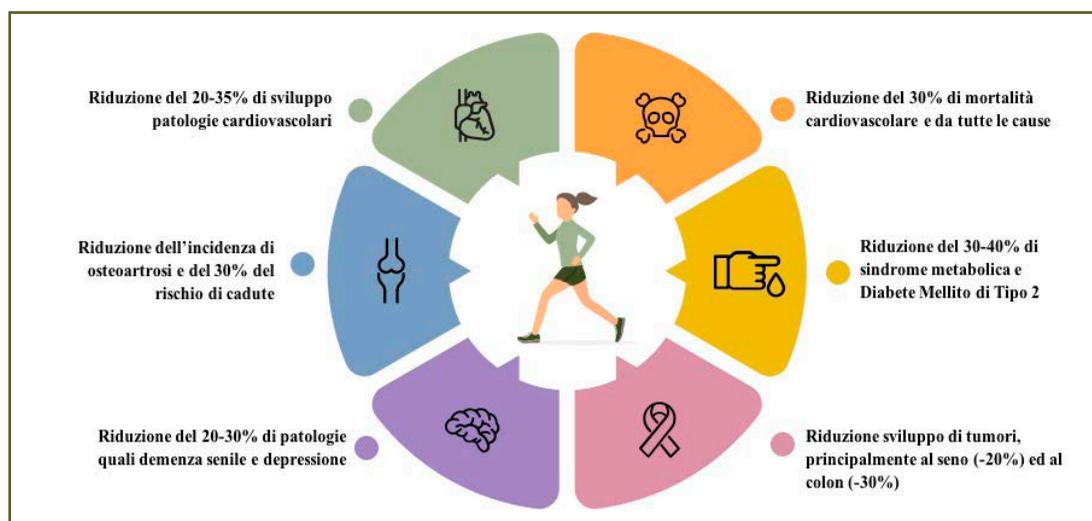


Figura 2 - Principali effetti benefici della pratica di attività fisica regolare sulle patologie croniche.

Una più ampia letteratura dimostra invece l'effetto benefico dell'esercizio fisico strutturato in pazienti con *claudicatio intermitens*; infatti, se introdotti ed educati alla pratica regolare di un programma di esercizio personalizzato, i pazienti affetti da tale patologia, oltre a vedere una riduzione dei fattori di rischio cardiovascolari, possono migliorare la loro capacità funzionale ed in particolare aumentare la distanza percorsa in assenza di sintomatologia e la massima distanza percorribile, migliorando quindi la soglia ischemica agli arti inferiori (13).

Malgrado le molteplici evidenze descritte, esiste ancora una grande necessità di ampliare ed approfondire le conoscenze attraverso ricerche, sia in ambito molecolare che clinico. Le attuali evidenze dimostrano come l'esercizio fisico sia una terapia efficace verso molteplici target. È tuttavia importante ricordare che anche questa terapia, seppur in misura sostanzialmente minore rispetto alle cure farmacologiche tradizionali, presenta delle controindicazioni e dei possibili effetti collaterali, se somministrata ai pazienti in modo scorretto. Per questo, un futuro passo importante da compiere, sarà quello di garantire un'adeguata formazione ai medici di medicina generale ed agli specialisti, per metterli in condizione di realizzare una prescrizione ottimale di esercizio, priva di rischi o controindicazioni. Il futuro dell'*esercizio fisico come terapia farmacologica* risiede infatti in una prescrizione precisa ed accurata, "sartoriale", basata sulla storia clinica e sui fattori di rischio presenti. Tutto ciò, senza dimenticare l'importanza del counseling, necessario a garantire l'aderenza alle indicazioni fornite ed a modificare lo stile di vita complessivo dell'individuo, riducendo quindi anche un ulteriore importante fattore di rischio quale la sedentarietà (9).

Il miglioramento dello stile di vita associato alla riduzione della sedentarietà, la pratica di attività fisica regolare ed una prescrizione adeguata di esercizio fisico portano nei pazienti ad un aumento della *capacità funzionale* e quindi della fitness cardiorespiratoria, che negli anni si è dimostrata essere un fondamentale indicatore di prognosi, in quanto correlata positivamente con una diminuzione del rischio di mortalità non solo cardiovascolare, ma anche di mortalità da tutte le cause, oltre che di sviluppo di numerose patologie croniche (*Figura 2*) (14).

Bibliografia

1. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 2016; 37: 2315-81.
2. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2019; 140.
3. Caspersen C, Powell K, Christenson G. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985; 100.
4. Santos LP, Umpierre D. Exercise, Cardiovascular Health, and Risk Factors for Atherosclerosis: A Narrative Review on These Complex Relationships and Caveats of Literature. *Front Physiol.* 2020; 11: 1-13.
5. Green DJ, Smith KJ. Effects of Exercise on Vascular Function, Structure, and Health in Humans. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2018; 8.
6. Yang J, Cao RY, Gao R, et al. Physical exercise is a potential "medicine" for atherosclerosis. *Adv Exp Med Biol.* 2017; 999: 269-86.
7. Yu M, Tsai SF, Kuo YM. The therapeutic potential of anti-inflammatory exerkines in the treatment of atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18.
8. Byun K, Lee S. The potential role of irisin in vascular function and atherosclerosis: A review. *Int J Mol Sci.* 2020; 21: 1-14.
9. Hansen D, Niebauer J, Cornelissen V, et al. Exercise Prescription in Patients with Different Combinations of Cardiovascular Disease Risk

- Factors: A Consensus Statement from the EXPERT Working Group. *Sport Med.* 2018; 48: 1781-97.
10. Lindström J, Louheranta A, Mannelin M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care.* 2003; 26: 3230-6.
 11. Kachur S, Chongthammakun V, Lavie CJ, et al. Impact of cardiac rehabilitation and exercise training programs in coronary heart disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017; 60: 103-14.
 12. Wang C, Redgrave J, Shafizadeh M, et al. Aerobic exercise interventions reduce blood pressure in patients after stroke or transient ischaemic attack: A systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2019; 53: 1515-25.
 13. Cornelis N, Nassen J, Buys R, et al. The Impact of Supervised Exercise Training on Traditional Cardiovascular Risk Factors in Patients With Intermittent Claudication: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2019; 58: 75-87.
 14. Ross R, Blair SN, Arena R, et al. Importance of Assessing Cardiorespiratory Fitness in Clinical Practice: A Case for Fitness as a Clinical Vital Sign: A Scientific Statement from the American Heart Association. 2016; 134.