

Università degli Studi di Napoli Federico II

Facoltà di Medicina e Chirurgia



Dottorato di Ricerca in

Fisiopatologia Clinica e Medicina Sperimentale

(Coordinatore: Prof. Gianni Marone)

XXVII° Ciclo

Dott. ssa Alessandra Vitelli

Tutore: Prof. Carlo Vigorito

ANNO ACCADEMICO 2014-2015

INDICE

1. Introduzione	<i>pag. 3</i>
2. Materiali e metodi	<i>pag. 5</i>
2.1. <i>Popolazione di studio</i>	<i>pag. 5</i>
2.2. <i>Protocollo di studio</i>	<i>pag. 6</i>
2.3. <i>Valutazione antropometrica e biochimica</i>	<i>pag. 6</i>
2.4. <i>Test Ergometrico Cardio-Polmonare</i>	<i>pag. 7</i>
2.5. <i>Programma di esercizio fisico e sessioni di cucina</i>	<i>pag. 8</i>
2.6. <i>Analisi statistica</i>	<i>pag. 9</i>
3. Risultati	<i>pag.10</i>
4. Discussione	<i>pag.11</i>
5. Sottostudio	<i>pag.14</i>
6. Limitazioni dello studio	<i>pag.17</i>
7. Conclusioni	<i>pag.18</i>
8. Bibliografia	<i>pag.19</i>
Tabella 1	<i>pag.26</i>
Tabella 2	<i>pag.27</i>
Tabella 3	<i>pag.28</i>
Tabella 4	<i>pag.29</i>
Tabella 5	<i>pag.30</i>

Titolo del progetto: EFFETTI DEL TRAINING FISICO AEROBICO SUL PROFILO DI RISCHIO METABOLICO E CARDIOVASCOLARE IN DONNE AFFETTE DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA: IL RUOLO DELL'HMGB-1 NEL SOTTO-STUDIO DIANA-V.

1. INTRODUZIONE

Il cancro della mammella (CM), tumore più frequente nel sesso femminile a livello mondiale, rappresenta la principale causa di morte per neoplasia tra le donne. Negli studi condotti sull'incidenza di CM e sui potenziali fattori di rischio sono sempre di più le evidenze disponibili sulla possibile influenza delle abitudini alimentari ed in particolare sul ruolo determinante della dieta mediterranea (DM), come ad es. nello studio EPIC (*“European Investigation into Cancer and Nutrition”*), e nell'analisi osservazionale WCRF/AICR (*“World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research”*). Alcuni studi epidemiologici hanno anche analizzato un possibile effetto dell'attività fisica sull'incidenza di CM primitivo [1-5] e nella prevenzione secondaria [6-9]. In particolare, diversi studi di intervento hanno suggerito che un programma formale di esercizio fisico sia in grado di migliorare numerosi parametri correlati alle neoplasie nelle donne sopravvissute a CM [6-9].

Tra i diversi biomarcatori, la proteina *“High Mobility Group Box-1”* (HMGB-1) sta emergendo quale potenziale importante mediatore dell'infiammazione coinvolta nello sviluppo della carcinogenesi. L'HMGB-1 è una proteina nucleare altamente conservata, che agisce sia come fattore di legame alla cromatina in grado di fissarsi al DNA per promuovere la trascrizione di diverse proteine, sia come molecola di segnalazione extracellulare nel corso di processi infiammatori, di differenziazione cellulare, di migrazione cellulare e nel processo di metastasi tumorale [10-13]. L'HMGB-1 viene coinvolta in diversi quadri morbosi, quali la sepsi [14], l'ischemia-riperfusion [15-16], l'artrite [17], la meningite [18], la neurodegenerazione [19], l'invecchiamento [20] e il cancro [21-22]. L'iperpressione dell'HMGB-1 si associa a tutti i segni caratteristici del processo di carcinogenesi [23], compreso il potenziale replicativo illimitato,

l'angiogenesi, la riduzione dell'apoptosi, l'indipendenza dei segnali correlati alla crescita e l'insensibilità nei confronti degli inibitori della crescita, dell'infiammazione, dell'invasione tissutale e del processo metastatico [21].

Sulla base delle informazioni attualmente presenti in letteratura, non sono state mai descritte le concentrazioni sieriche di HMGB-1 e le loro modificazioni dopo esercizio fisico nelle donne con storia di CM. Pertanto, lo studio condotto dal nostro gruppo di ricerca negli ultimi anni ha puntato l'attenzione sui possibili multipli effetti in prevenzione secondaria dell'esercizio fisico aerobico regolare associata alla DM sulla funzione endoteliale e sulla capacità cardiopolmonare nelle donne con recente CM appartenenti alla coorte dello studio DIANA-5, attraverso l'ipotesi che il training possa esercitare un effetto anti-infiammatorio mediante la riduzione in particolare delle concentrazioni plasmatiche di HMGB-1. Ad oggi si tratta del primo studio capace di dimostrare una riduzione dei livelli di HMGB-1 indotta dall'esercizio fisico nelle donne con anamnesi di CM.

2. MATERIALI E METODI

2.1 Popolazione di studio. La ricerca condotta presso la nostra Area Funzionale di Riabilitazione Cardiologica presenta come obiettivo la valutazione degli effetti indotti dalla combinazione di DM e training fisico di grado moderato sulle donne con pregresso tumore al seno a elevato rischio di recidiva, arruolate nello studio multicentrico controllato randomizzato DIANA-V (*“Diet and Androgens”*), descritto in dettaglio altrove [24]. Tali pazienti presentavano un aumentato profilo di rischio in relazione al loro quadro ormonale-metabolico (testosteronemia >0.4 ng/ml, Insulinemia >50 pmol/L, Sindrome Metabolica), con un tasso di recidiva a 5 anni stimato attorno il 30%. Il nostro intento è stato quello di promuovere un intervento di prevenzione secondaria a basso impatto economico in donne con diagnosi di CM entro gli ultimi 5 anni, trattate chirurgicamente con risoluzione della patologia e al termine almeno del primo anno di trattamenti adiuvanti chemio-radioterapici, e di valutarne gli effetti benefici sul profilo ormonale, metabolico e cardiovascolare. I criteri di esclusione consistevano in: presenza di metastasi, età maggiore di 70anni o inferiore ai 35, handicap fisici o mentali che impedissero lo svolgimento dell'attività fisica o la partecipazione ai corsi di cucina, diagnosi di carcinoma in situ.

In questo studio abbiamo analizzato i dati monocentrici dell'Università di Napoli Federico II, che hanno coinvolto 94 pazienti randomizzate in due gruppi: - un gruppo T, training, di 61 pazienti (53 ± 8 anni) arruolate in un programma di training fisico aerobico strutturato a frequenza trisettimanale; - un gruppo C, controllo, di 33 pazienti (53 ± 7 anni), che hanno ricevuto raccomandazioni generiche per aderire ai suggerimenti del protocollo di studio DIANA nella modifica del proprio stile di vita. Lo studio è stato condotto secondo le linee guida della Dichiarazione di Helsinki e ha ricevuto l'approvazione da parte del Comitato Etico istituzionale. Lo scopo dello studio è stato spiegato alle pazienti, le quali hanno rilasciato un consenso informato prima di essere incluse nello studio.

2.2 Protocollo di studio. All'arruolamento nello studio (tempo zero) e dopo 12 mesi, tutte le pazienti di ambedue gruppi sono state sottoposte a una valutazione antropometrica, biochimica, clinica cardiovascolare e a un test ergometrico cardiopolmonare. Prima della randomizzazione, tutte le donne hanno ricevuto una brochure che illustrava le raccomandazioni WCRF/AICR sulla prevenzione oncologica [25]. Alle pazienti del gruppo training è stato somministrato sia il programma dietetico che l'esercizio fisico strutturato come descritto in dettaglio più avanti. Oltre alle sessioni di attività fisica, esse hanno anche partecipato a un programma educativo sullo stile di vita alimentare caratterizzato da incontri con esperti di cucina mediterranea, sessioni di apprendimento attivo su ricette macrobiotiche e lettura di materiale informativo. Lo scopo principale del programma educativo è stato quello di incrementare il livello di attività fisica durante il tempo libero, il controllo del peso corporeo e la promozione di uno stile di vita alimentare salutare e a basso contenuto calorico. Le donne del gruppo controllo hanno ricevuto soltanto delle raccomandazioni generiche su uno stile di vita salutare.

2.3 Valutazione antropometrica e biochimica. L'indice di massa corporea (IMC) è stato utilizzato come misura generica di obesità ed è stato calcolato alla visita clinica come peso corporeo (in chilogrammi) diviso per l'altezza (espressa in metri quadri). La circonferenza vita (CV), indice di obesità addominale, è stata misurata nel punto medio tra la base della gabbia toracica e l'apice della cresta iliaca. La pressione arteriosa è stata misurata due volte dopo 5 minuti di riposo, utilizzando uno sfigmomanometro a mercurio. Le misurazioni antropometriche sono state eseguite con le pazienti in sola biancheria intima e senza scarpe. I campioni ematici sono stati raccolti dopo 12-14 ore di digiuno, dalle ore 8:00 alle ore 9:30, in modo da ridurre l'influenza delle variazioni circadiane. I parametri lipidici, ossia il colesterolo totale, i trigliceridi e le lipoproteine ad alta densità (HDL) sono stati misurati utilizzando metodiche enzimatiche standard [26]. La concentrazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL) è stata calcolata mediante la formula di Friedewald. Le concentrazioni di glucosio a digiuno sono state determinate con metodo enzimatico

mediante tecnica perossidasi. I livelli insulinemici sono stati misurati mediante saggio immunoenzimatico ultra-sensibile (*Ultrasensitive Insulin Elisa, Mercodia, Svezia*). L'Apo-lipoproteina B e la proteina C reattiva a elevata sensibilità (hs-PCR) sono state misurate mediante saggio turbidimetrico, utilizzando tecniche automatizzate (*Pentra 400 ABX Horiba, Italia*). L'errore della metodica è stato valutato quotidianamente analizzando dei campioni plasmatici ed è risultato minore del 5%. L'indice HOMA (*"HOMeostatic Model Assessment"*) è stato utilizzato per stimare l'entità dell'insulino-resistenza ed è stato calcolato come prodotto dell'insulinemia sierica a digiuno (mU/L) per il glucosio sierico a digiuno (mM), diviso per la costante 22.5, come descritto in precedenza in letteratura [27]. Le concentrazioni a digiuno di HMGB-1 sono state determinate mediante tecnica immuno-enzimatica (*HMGB-1 Elisa, IBL International, Germania*). Le concentrazioni a digiuno di IL-6 a elevata sensibilità sono state determinate mediante saggio immuno-enzimatico (*IL-6 Elisa, Diaclone, Francia*). La precisione intersaggio e intrasaggio è rimasta sempre inferiore al 10%.

2.4 Test Ergometrico Cardio-Polmonare. Le misurazioni sullo scambio dei gas respiratori sono state ottenute respiro per respiro mediante l'utilizzo di un dispositivo metabolico computerizzato (*Vmax 29C, Sormedics, Yorba Linda, California, Stati Uniti*), descritto altrove [15]. In breve, dopo un primo periodo di riscaldamento della durata di 1 minuto a un carico lavorativo di 0 Watt, si inizia un protocollo 20 Watt rampa per minuto che viene continuato fino a esaurimento muscolare. Durante la rampa su cyclette, la pedalata viene mantenuta costante a circa 60 rivoluzioni al minuto. Nel corso del test si monitorizza costantemente la paziente mediante elettrocardiografia (ECG) a 12 derivazioni in tempo reale, mentre il profilo della pressione arteriosa viene registrato ogni due minuti mediante misurazione al braccio con sfigmomanometro ad aneroide. Al picco dell'esercizio viene registrato il VO_{2picco} , ossia il valore medio del consumo di ossigeno (VO_2) nel corso degli ultimi 30 secondi del test, misura che viene espressa in millilitri/chilogrammo/minuto. Tale valore viene confrontato con il VO_{2picco} predetto, calcolato mediante una formula protocollo-specifica

corretta per sesso, età e costituzione corporea [15]. Altro parametro fondamentale che si estrapola dal Test Cardio-Polmonare e la soglia ventilatoria anaerobica (“*Ventilatory Anaerobic Threshold*” – VAT), rilevata mediante l’utilizzo del metodo della V-Slope. Il rapporto tra ventilazione (VE) e produzione di anidride carbonica (VCO_2), ossia VE/VCO_{2slope} , viene misurato confrontando l’andamento della VE rispetto alla VCO_2 ottenuta ogni 10 secondi di esercizio: sia la VE che la VCO_2 vengono misurate in litri/minuto. La VE/VCO_{2slope} viene calcolata come funzione di regressione lineare, escludendo la porzione non lineare del rapporto in seguito all’insorgenza di esacerbazioni acidotiche alla ventilazione [15].

2.5 Programma di esercizio fisico e sessioni di cucina. Le pazienti del gruppo training sono state arruolate in un programma di esercizio fisico strutturato supervisionato in ospedale. Gli obiettivi di frequenza delle sessioni ospedaliere di esercizio fisico erano di 3 volte a settimana per i primi 3 mesi, quindi 1 volta a settimana per i successivi 9 mesi. Ogni sessione era costituita da 30 minuti di esercizio su cyclette o su tapis roulant, preceduto da 5 minuti di riscaldamento e seguito da 5 minuti di defaticamento, a un carico lavorativo di circa il 75% del valore del VO_{2picco} raggiunto alla valutazione iniziale al test ergometrico cardio-polmonare. Tale esercizio fisico strutturato veniva inquadrato come intervento aggiuntivo alle raccomandazioni o alle prescrizioni generali sull’attività fisica da svolgere nel tempo libero come previsto dallo studio DIANA generale (questionari, controllo delle calorie, etc.). A partire dal 4° mese fino al 12° mese, le sessioni di attività fisica supervisionata venivano ridotte a una volta a settimana, integrandole con delle sessioni di esercizio fisico da svolgere nel tempo libero, secondo le raccomandazioni e la prescrizione dello studio DIANA generale [24]. Nel corso delle sessioni di cucina, le pazienti hanno partecipato attivamente alla preparazione e all’assaggio di alcuni piatti secondo le raccomandazioni della WCRF/AICR ispirate alla dieta macrobiotica Mediterranea [25].

2.6 Analisi Statistica. Le variabili continue sono state riportate come media e deviazione standard (DS) oppure come mediana e range secondo la propria distribuzione, come stabilito dal test di Shapiro-Wilk. Le variabili categoriche sono state riportate in percentuali. Le differenze nelle caratteristiche delle pazienti tra i gruppi sono state analizzate mediante test ANOVA a una via e test chi-quadro di Pearson per le variabili continue e categoriche, rispettivamente. Per l'analisi dei valori di HMGB-1 è stata utilizzata una versione modificata dell'analisi di regressione, chiamata modello TOBIT, in cui l'assunzione di normalità non è stata soddisfatta a causa del troncamento a sinistra per le pazienti con valori uguali a zero [28]. Per l'analisi dei dati a un anno sono stati utilizzati il modello a regressione lineare e il modello TOBIT (per i valori dell'HMGB-1), comprendendo nel modello la categoria fisica, l'età, l'IMC e il valore basale. Laddove appropriato, è stato calcolato anche il Trend Test. I dati sono stati analizzati utilizzando il software SAS versione 9.2 (SAS Inc., Cary, NC). Tutti i test statistici utilizzati erano a due code e il livello di significatività è stato considerato con una $p < 0.05$.

3. RISULTATI

Le caratteristiche basali della popolazione di studio sono mostrate nella Tabella 1. Non vi sono differenze significative tra i gruppi per ciò che concerne le caratteristiche antropometriche, il tipo e lo stadio di CM e il profilo infiammatorio e metabolico [tabella 1]. Nel gruppo training, l'intensità media dell'esercizio è stata del $74,4 \pm 2,3\%$ del valore del $VO_{2\text{picco}}$ al basale. Non si sono verificati eventi avversi durante le sessioni di allenamento nelle pazienti con storia di CM sottoposte al programma di esercizio fisico. All'interno del gruppo training, 24 pazienti hanno avuto una scarsa aderenza alle sessioni di esercizio fisico, mentre 19 pazienti al contrario hanno completato il programma con un'aderenza molto elevata. Pertanto, il gruppo training è stato suddiviso in 3 sottogruppi a seconda del grado di adesione alle sessioni di esercizio fisico supervisionate in ospedale: nessuna sessione (Gruppo 1); da 1 a 45 sessioni all'anno (Gruppo 2); da 46 a 130 sessioni all'anno (Gruppo 3). Dopo aver eseguito la stratificazione della popolazione di studio in base al livello di adesione alle sessioni di esercizio fisico, è stato osservato che le concentrazioni di HMGB-1 a 1 anno risultavano inferiori tra le pazienti con maggiore aderenza (p-value per il trend = 0.001) [Tabella 2]. Dopo aver corretto il dato per l'età, l'indice di massa corporea e i valori basali, i livelli di HMGB-1 erano significativamente e inversamente associati al grado di adesione alle sessioni di esercizio fisico (B= -0.97, SE= 0.43, p= 0.01) [Tabella 3]. Non sono state osservate invece correlazioni significative tra il grado di esercizio fisico e gli altri mediatori dell'infiammazione studiati (hs-PCR e IL-6) [Tabella 3].

4. DISCUSSIONE

Al meglio dell'attuale conoscenza, questo studio si può considerare come fra i primi in grado di dimostrare una riduzione delle concentrazioni di HMGB-1 indotta dall'esercizio fisico nelle donne con anamnesi di CM. In particolare, nelle nostre analisi abbiamo comprovato come la riduzione delle concentrazioni di HMGB-1 sia proporzionale al livello di aderenza a 1 anno a un programma strutturato di esercizio fisico di intensità moderata, e come essa sia più sensibile rispetto all'andamento di altri mediatori dell'infiammazione sistemica come la hs-PCR e l'IL-6. Si può ipotizzare che i risultati sul profilo infiammatorio delle donne affette da CM indotti dall'esercizio siano dovuti all'effetto antinfiammatorio precoce mediato dall' HMGB-1 a livello nucleare benché rimanga ancora da valutare se tale riduzione dei livelli di HMGB-1 possa avere un impatto prognostico nelle donne sopravvissute a CM.

In tale contesto, bisogna ovviamente anche considerare la stretta correlazione esistente fra processo infiammatorio e sistema immunitario. Il ruolo del sistema immunitario nel corso dello sviluppo del cancro è complesso perché coinvolge delle ampie interazioni reciproche tra cellule geneticamente alterate, cellule del sistema immunitario innato, i loro mediatori solubili e le componenti strutturali presenti all'interno del microambiente tumorale. Il sistema immunitario regola in maniera fine ogni stadio dello sviluppo tumorale nella maggior parte dei tumori dell'adulto. Mentre la piena attivazione delle cellule adattative del sistema immunitario nel contesto di uno stadio tumorale chiaramente invasivo può comportare una eradicazione delle cellule maligne, l'attivazione cronica delle cellule del sistema immunitario innato nei siti di crescita pre-cancerosa può, in realtà, stimolare lo sviluppo neoplastico. Inoltre, il bilancio tra le risposte immunitarie antitumorali desiderabili e le risposte infiammatorie croniche pro-neoplastiche indesiderabili dipende in gran parte dall'ambiente all'interno del quale la neoplasia si sviluppa [29]. L'HMGB-1 sensibilizza il sistema immunitario innato all'azione, inducendo alla morte le cellule in crescita eccessiva e non regolata [30-31]. L'HMGB-1 inoltre, media una serie di importanti funzioni, compresa la

stimolazione del rilascio di fattore di necrosi tumorale (TNF)- α , di interleuchina (IL)-1 β e di altri prodotti dell'infiammazione, l'attivazione delle cellule endoteliali, il reclutamento e l'attivazione delle cellule del sistema immunitario e la maturazione delle cellule dendritiche che, in un contesto neoplastico, comportano una risposta infiammatoria cronica [12]. Studi epidemiologici hanno dimostrato che il grado di esercizio fisico si associa a un miglioramento della prognosi in pazienti con CM, compresa la mortalità totale e correlata al cancro [2-5]. Interventi caratterizzati da esercizio fisico di intensità moderata nelle donne in post-menopausa affette da CM (ossia, uno sforzo pari a circa il 60% del $VO_{2\text{picco}}$) si associano a diversi effetti favorevoli in diversi aspetti correlati al cancro, come la capacità funzionale fisica, il benessere psicologico e la qualità della vita [32-33]. Diversi fattori mediano la relazione tra esercizio, infiammazione e sistema immunitario. Le caratteristiche individuali, il tipo e l'intensità dell'esercizio, così come le tempistiche legate alla diagnosi e alla stadiazione del cancro possono interagire a vicenda. Anche parametri come l'incidenza di neoplasie, lo stato di infiammazione cronica o la compromissione del sistema immunitario mostrano delle modificazioni negative correlate all'età che possono essere in parte contrastate con l'esercizio fisico [34]. La perdita di peso, una riduzione delle concentrazioni di insulina, di glucosio e degli ormoni sessuali, una riduzione dell'infiammazione e della immunostimolazione possono essere importanti fattori in grado di spiegare gli effetti benefici dell'esercizio sui parametri oncologici [6-9,35,36]. Tuttavia, questi effetti dipendono in prima istanza dal tipo e dalla durata dell'esercizio e, in un quadro di condizione neoplastica, non si conosce ancora il livello minimo clinicamente rilevante di risposta antinfiammatoria indotta dall'esercizio. Infatti, va notato che la riduzione dello stato infiammatorio, il miglioramento della risposta immunitaria e la riduzione della suscettibilità al cancro si verificano con l'esercizio fisico moderato e regolare, mentre le abitudini di vita sedentarie e l'esercizio fisico strenuo sopprimono il sistema immunitario, inducendo uno stato pro-infiammatorio e un più elevato danno ossidativo del

DNA; si ipotizza che entrambi questi elementi possano rappresentare dei marcatori di recidiva neoplastica [37].

Lo studio da noi condotto ha comunque rappresentato il primo studio su donne sopravvissute di CM a elevato rischio di recidiva a causa dell'assetto metabolico-endocrino, che ha dimostrato una riduzione significativa di un potente marcatore dell'infiammazione quale la proteina HMGB-1 dopo l'esecuzione di un programma strutturato di esercizio fisico della durata di un anno associato alla dieta mediterranea. Saranno necessari ulteriori studi per valutare il ruolo prognostico di tale riduzione nelle donne sopravvissute al CM.

5. SOTTOSTUDIO: L'ESERCIZIO FISICO AEROBICO MIGLIORA LA FUNZIONE AUTONOMICA E CARDIOPOLMONARE NELLE DONNE AFFETTE DA CARCINOMA DELLA MAMMELLA.

All'interno dello studio multicentrico DIANA-V abbiamo condotto una ulteriore sub-analisi relativa alla valutazione della funzione autonoma e cardiopolmonare nelle donne affette da CM sottoposte ad un programma di training fisico aerobico strutturato. È già noto come il bilancio simpato-vagale, ed in particolare l'HRR (Heart Rate Recovery), espressione dell'interazione fra tono adrenergico responsivo dell'incremento della frequenza cardiaca in corso di stress fisico e la risposta vagale che media il recupero inotropo al termine dello stesso, sia associato alla mortalità cardiovascolare [38-41]. Negli stadi precoci del tumore al seno, è stato evidenziato un incremento dell'attività simpatica e una riduzione del tono parasimpatico del nodo senoatriale [42], e della sensibilità del baroriflesso in generale [43].

In tale subanalisi, abbiamo valutato 51 pazienti randomizzate in due gruppi: - un gruppo I, intervento (25 pazienti, 51.8 ± 7.7 anni), assegnati al programma di training fisico aerobico strutturato a frequenza trisettimanale presso la nostra struttura per i primi tre mesi, e una volta a settimana nei successive 12 mesi; - un gruppo C, controllo (26 pazienti, 53.9 ± 8.5 anni) che hanno ricevuto raccomandazioni generiche sullo stile di vita da seguire (vd protocollo di studio progetto DIANA-V, sopra indicato) Le rilevazioni antropometriche, bioumorali e cardiovascolari sono le stesse riportate nel progetto primario. Le caratteristiche di base dei gruppi I e C erano similari [Tabella 4], in assenza di variazioni significative inter-gruppo [Tabella 5]. Nel gruppo I l'esercizio fisico è stato condotto ad una intensità media di circa il $70 \pm 2\%$ della $VO_{2\text{picco}}$ di base. Non si sono verificati eventi avversi durante le sedute di training.

Ad un anno nel gruppo I è stato riscontrato un significativo miglioramento del BMI (da 27.3 ± 5.2 a 26.6 ± 4.9 kg/m^2 , $p=0.02$), della circonferenza vita (WC, da 94 ± 15 a 90 ± 13 cm, $p=0.005$), e della pressione arteriosa sistolica (da 121 ± 17 a 115 ± 12 mmHg, $p=0.011$), mentre non sono state

osservate modifiche significative nel gruppo controllo. Il profilo lipidico, la glicemia plasmatica e i livelli insulinici di entrambi i gruppi non hanno invece subito variazioni significative.

Nei parametri cardiopolmonari al tempo zero non risultavano differenze significative fra i gruppi [tabella 5], mentre ad un anno esclusivamente nel gruppo training è stato riscontrato un incremento della VO₂picco (da 12.6±3.0 a 14.5±3.3 ml/kg/min, p<0.001), e del polso di ossigeno (O₂pulse, da 6.2±1.2 a 6.9±1.2 ml/kg/min/beat-1, p<0.001). Inoltre, nel gruppo I è stato evidenziato un incremento dei valori di HRR (da 17.6±6.4 a 23.0±8.3 beats/min, p<0.001), non presente nel gruppo C (HRR da 16.4±7.7 a 17.4±7.8 beats/min, p=0.35). Ad un anno, nel gruppo training il livello di attività fisica espresso come valore di VO₂picco risulta inversamente proporzionale ai valori di BMI (r=-0.426, p=0.001) e WC (r=-0.47, p<.001) raggiunti, così come le modifiche dell'HRR correlano direttamente con le variazioni di VO₂picco (r=0.58, p=0.002).

DISCUSSIONE: Dai risultati così ottenuti si evince come un programma di training fisico aerobico strutturato possa migliorare la funzione autonoma e la capacità aerobica in generale nelle donne con pregresso tumore al seno ad alto rischio di recidiva. Pertanto l'esercizio fisico potrebbe rappresentare un approccio terapeutico non farmacologico nella prevenzione secondaria delle patologie cardiovascolari sia CHT-indotte che secondarie al profilo di rischio intrinseco al processo tumorale nelle donne affette da CM. Tuttavia il meccanismo attraverso il quale l'esercizio fisico migliora la funzione autonoma non è ancora del tutto compreso. In prima ipotesi, nel training il pathway responsivo del decremento del tono cardiaco simpatico a favore di quello parasimpatico può essere secondario alle modifiche del sistema Renina-Angiotensina-Aldosterone (RAAS), dell'ossido nitrico (NO), e delle specie reattive dell'ossigeno (ROS) [44]. Il sistema RAAS gioca un ruolo pilota nella cardiotossicità indotta dalla chemioterapia [45] grazie alla potente azione inibitoria sull'innervazione vagale cardiaca svolta dall'angiotensina II; pertanto la sua soppressione indotta dall'attività fisica potrebbe giustificare il ruolo del training nella prevenzione della disfunzione cardiovascolare. Per di più, l'azione positiva dell'esercizio fisico sulla produzione di

NO può antagonizzare gli effetti sfavorevoli della chemioterapia secondari all'inibizione del rilascio di ossido nitrico a sede vascolare, promuovendo così la vasodilatazione periferica con riduzione delle resistenze vascolari e miglioramento del profilo pressorio [46, 47].

Infine, come già dimostrato in studi su topi [48], l'attività fisica strutturata potrebbe ridurre la produzione di ROS indotta dalla chemioterapia, antagonizzando ancora una volta la cardiotossicità del trattamento terapeutico [48, 49].

Come già affermato in precedenza, alla base del processo di carcinogenesi interagiscono fra loro il sistema immunitario, i processi infiammatori e neuroendocrini [50-54]. L'innervazione parasimpatica del vago regola il sistema immunitario mediante l'inibizione della risposta infiammatoria e della funzione delle cellule T (CD4)⁺ [55,56]. Ancora una volta, quindi gli effetti positivi della dieta e attività fisica nelle donne affette da CM sembrano essere legati all'influenza sul bilancio simpato-vagale. Da non dimenticare il ruolo positivo del training fisico aerobico sulla funzione cardiopolmonare sia nei soggetti sani [57] che nei pazienti oncologici [58] in termini di miglioramento della VO₂picco secondario all'incremento della riserva di ossigeno a livello tissutale periferico. I nostri dati sono in linea con i risultati ottenuti in precedenti metanalisi [58].

6. LIMITAZIONI DELLO STUDIO

Nel presente studio sono presenti alcune limitazioni. Questo studio non va a valutare gli outcome di sopravvivenza e mortalità. In più, le pazienti del gruppo training hanno intrapreso un programma di esercizio fisico a intensità moderata: andrebbe illustrato se un programma di esercizio fisico di intensità maggiore sia in grado di conferire un beneficio clinico e prognostico aggiuntivo. Inoltre, la partecipazione alle sessioni di esercizio fisico è stata buona soltanto in 19 delle 61 pazienti; ciò sottolinea le difficoltà specifiche di genere nella partecipazione a programmi di esercizio fisico di lunga durata, come precedentemente descritto nelle donne affette da patologia cardiovascolare inserite in programmi di riabilitazione cardiologica [59]. Nonostante le succitate limitazioni, questo studio presenta anche diversi peculiari punti di forza. Si tratta del primo studio che arruola sopravvissute di CM a elevato rischio di recidiva per l'esecuzione di un programma di esercizio fisico della durata di un anno; inoltre, tale studio è il primo a dimostrare una riduzione di un potente marcatore dell'infiammazione quale è la proteina HMGB-1, nonché il miglioramento della funzione autonoma e cardiopolmonare in questa categoria di pazienti a elevato rischio.

7. CONCLUSIONI

Numerosi studi hanno dimostrato gli effetti favorevoli del training fisico in donne affette da CM in termini di qualità di vita, capacità psico-fisiche [32,33] ed outcomes, quali mortalità totale e correlata [60]. Il presente studio sottolinea tale ruolo positivo: in particolare evidenzia come l'esercizio fisico a intensità moderata nelle sopravvissute a CM possa modulare in senso favorevole lo stato infiammatorio mediante una riduzione delle concentrazioni di HMGB-1 proporzionale al grado di adesione al programma di esercizio, e come migliori la funzione autonoma e cardiopolmonare. Ovviamente, saranno necessari ulteriori studi per valutare se tali modifiche abbiano un valore prognostico reale, benché il nostro lavoro si aggiunge alla sempre più crescente letteratura che rinforza il ruolo del training aerobico come valida e sicura strategia terapeutica aggiuntiva nelle donne con storia di CM.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Ibrahim EM, Al Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol*. 2011; **28**: 753-65.
2. Holick CN, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Titus-Ernstoff L, Bersch AJ, Stampfer MJ, Baron JA, Egan KM, Willett WC: Physical activity and survival after diagnosis of invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; **17**: 379-86.
3. Holmes MD, Chen WY, Feskanich D, Kroenke CH, Colditz GA: Physical activity and survival after breast cancer diagnosis. *JAMA*. 2005; **293**: 2479-486.
4. Sternfeld B, Weltzien E, Quesenberry CP Jr, Castillo AL, Kwan M, et al. Physical activity and risk of recurrence and mortality in breast cancer survivors: findings from the LACE study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009; **18**: 87-95.
5. Ballard-Barbash R, Friedenreich CM, Courneya KS, Siddiqi SM, McTiernan A, Alfano CM. Physical activity, biomarkers, and disease outcomes in cancer survivors: a systematic review. *J Natl Cancer Inst*. 2012; **104**: 815-40.
6. McTiernan A. Mechanisms linking physical activity with cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008; **8**: 205-11.
7. Spence RR, Heesch KC and Brown WJ. Exercise and cancer rehabilitation: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2010; **36**: 185-94.
8. Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol*. 2011; **11**: 607-15.

9. Goh J, Kirk EA, Lee SX, Ladiges WC. Exercise, physical activity and breast cancer: the role of tumor-associated macrophages. *Exerc Immunol Rev.* 2012; **18**: 158-76.
10. Lotze MT, Tracey KJ. High-mobility group box 1 protein (HMGB1): nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 2005; **5**: 331-42.
11. Müller S, Scaffidi P, Degryse B, Bonaldi T, Ronfani L, Agresti A, et al. New EMBO members' review: the double life of HMGB1 chromatin protein: architectural factor and extracellular signal. *EMBO J.* 2001; **20**: 4337-40.
12. Dong Xda E, Ito N, Lotze MT, Demarco RA, Popovic P, Shand SH, et al. High mobility group box I (HMGB1) release from tumor cells after treatment: implications for development of targeted chemoimmunotherapy. *J Immunother.* 2007; **30**: 596-606.
13. Ellerman JE, Brown CK, de Vera M, Zeh HJ, Billiar T, Rubartelli A, et al. Masquerader: high mobility group box-1 and cancer. *Clin Cancer Res.* 2007; **13**: 2836-48.
14. Wang H, Yang H, Tracey KJ. Extracellular role of HMGB1 in inflammation and sepsis. *J Intern Med.* 2004; **255**: 320-31.
15. Cirillo P, Giallauria F, Pacileo M, Petrillo G, D'Agostino M, Vigorito C, et al. Increased high mobility group box-1 protein levels are associated with impaired cardiopulmonary and echocardiographic findings after acute myocardial infarction. *J Card Fail.* 2009; **15**: 362-7.
16. Cirillo P, Giallauria F, Di Palma V, Maresca F, Ziviello F, Bevilacqua M, et al. Cardiovascular disease and High-Mobility Group Box-1. Is a new inflammatory killer in town? *Angiology.* 2013; **64**:343-55.
17. Andersson U, Tracey KJ. HMGB1 as a mediator of necrosis-induced inflammation and a therapeutic target in arthritis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2004; **30**: 627-637, xi.

18. Tang D, Kang R, Cao L, Zhang G, Yu Y, Xiao W, et al. A pilot study to detect high mobility group box 1 and heat shock protein 72 in cerebrospinal fluid of pediatric patients with meningitis. *Crit Care Med.* 2008; **36**: 291-5.
19. Qi ML, Tagawa K, Enokido Y, Yoshimura N, Wada Y, Watase K, et al. Proteome analysis of soluble nuclear proteins reveals that HMGB1/2 suppress genotoxic stress in polyglutamine diseases. *Nat Cell Biol.* 2007; **9**: 402-14.
20. Enokido Y, Yoshitake A, Ito H, Okazawa H, Tang D, Kang R, et al. Age-dependent change of HMGB1 and DNA double-strand break accumulation in mouse brain. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; **376**: 128-33.
21. Tang D, Kang R, Zeh HJ 3rd, Lotze MT. High-mobility group box 1 and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2010; **1799**: 131-40.
22. Mantovani A. Cancer: Inflaming metastasis. *Nature.* 2009; **457**: 36-7.
23. Brezniceanu ML, Völp K, Bösser S, Solbach C, Lichter P, Joos S, et al. HMGB1 inhibits cell death in yeast and mammalian cells and is abundantly expressed in human breast carcinoma. *FASEB J.* 2003; **17**: 1295-7.
24. Villarini A, Pasanisi P, Traina A, Mano MP, Bonanni B, Panico S, Scipioni C, Galasso R, Paduos A, Simeoni M, Bellotti E, Barbero M, Macellari G, Venturelli E, Raimondi M, Bruno E, Gargano G, Fornaciari G, Morelli D, Seregini E, Krogh V, Berrino F. Lifestyle and breast cancer recurrences: the DIANA-5 trial. *Tumori.* 2012; **98**: 1-18.
25. http://www.dietandcancerreport.org/cancer_prevention_recommendations/index.php.
Accessed January 20, 2014

26. Gentile M, Panico S, Mattiello A, Ubaldi S, Iannuzzo G, De Michele M, et al. Association between small dense LDL and early atherosclerosis in a sample of menopausal women. *Clin Chim Acta*. 2013; **426**: 1-5.
27. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985; **28**: 412-9.
28. Tobin J. Estimation of relationships for limited dependent variables. *Econometrica* 1958. **26**: 24-36.
29. de Visser KE, Coussens LM. The inflammatory tumor microenvironment and its impact on cancer development. *Contrib Microbiol*. 2006; **13**: 118-37.
30. Lotze MT, Zeh HJ, Rubartelli A, Sparvero LJ, Amoscato AA, Washburn NR, Devera ME, Liang X, Tör M, Billiar T. The grateful dead: damage-associated molecular pattern molecules and reduction/oxidation regulate immunity. *Immunol Rev*. 2007; **220**: 60-81.
31. Zeh HJ 3rd, Lotze MT. Addicted to death: invasive cancer and the immune response to unscheduled cell death. *J Immunother*. 2005; **28**: 1-9.
32. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; **11**:CD006145.
33. Mishra SI, Scherer RW, Snyder C, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; **8**:CD008465.
34. Walsh NP, Gleeson M, Shephard RJ, Gleeson M, Woods JA, Bishop NC, et al. Position statement. Part one: Immune function and exercise. *Exerc Immunol Rev*. 2011; **17**: 6-63.

35. Ligibel JA, Giobbie-Hurder A, Olenczuk D, Campbell N, Salinardi T, Winer EP, et al. Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on levels of adiponectin, high molecular weight adiponectin and leptin in breast cancer survivors. *Cancer Causes Control*. 2009; **20**: 1523-8.
36. Irwin ML, Mayne ST. Impact of nutrition and exercise on cancer survival. *Cancer J*. 2008; **14**: 435-41.
37. Rowbottom DG, Green KJ. Acute exercise effects on the immune system. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; **32**: S396-405.
38. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF (2006) Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Progress Cardiovascular Disease* 48:342-362.
39. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS (1999) Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 341:1351-1357.
40. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS (2000) Heart rate recovery and treadmill exercise score as predictors of mortality in patients referred for exercise ECG. *JAMA* 284:1392-1398.
41. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS (2000) Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med* 132:552-555.
42. Jones LW, Courneya KS, Mackey JR, Muss HB, Pituskin EN, Scott JM, Hornsby WE, Coan AD, Herndon JE 2nd, Douglas PS, Haykowsky M (2012) Cardiopulmonary function and age-related decline across the breast cancer survivorship continuum. *J Clin Oncol* 30:2530-7.

43. Meinardi MT, van Veldhuisen DJ, Gietema JA, et al (2010) Prospective evaluation of early cardiac damage induced by epirubicin-containing adjuvant chemotherapy and locoregional radiotherapy in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 19:2746–53.
44. Scott JM, Jones LW, Hornsby WE, Koelwyn GJ, Khouri MG, Joy AA, Douglas PS, Lakoski SG (2014) Cancer therapy-induced autonomic dysfunction in early breast cancer: implications for aerobic exercise training. *Int J Cardiol* 171:e50-1.
45. Cadeddu C, Piras A, Mantovani G et al (2010) Protective effects of the angiotensin II receptor blocker telmisartan on epirubicin-induced inflammation, oxidative stress, and early ventricular impairment. *Am Heart J* 160(3):487 [e1-7].
46. Facemire CS, Nixon AB, Griffiths R, Hurwitz H, Coffman TM (2010) Vascular endothelial growth factor receptor 2 controls blood pressure by regulating nitric oxide synthase expression. *Am Heart J* 160:487 [e1-7].
47. Jones LW, Fels DR, West M et al (2013) Modulation of Circulating Angiogenic Factors and Tumor Biology by Aerobic Training in Breast Cancer Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Cancer Prev Res* 6:925-37.
48. Dolinsky VW, Rogan KJ, Sung MM et al (2013) Both aerobic exercise and resveratrol supplementation attenuate doxorubicin-induced cardiac injury in mice. *Am J Physiol - Endocrinol Metab* 305(2):E243-53.
49. Minotti G, Menna P, Salvatorelli E, Cairo G, Gianni L (2004) Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity. *Pharmacol Rev* 56:185-229.
50. Erin N, Ersoy Y, Ercan F, Akici A, Oktay S (2004) NK-1 antagonist CP99994 inhibits stress-induced mast cell degranulation in rats. *Clin Exp Dermatol* 29:644-648

51. Ercan F, Akici A, Ersoy Y, Hurdag C, Erin N (2006) Inhibition of substance P activity prevents stress-induced bladder damage. *Regul Pept* 133:82-89.
52. Erin N, Zhao W, Bylander J, Chase G, Clawson G (2006) Capsaicin-induced inactivation of sensory neurons promotes a more aggressive gene expression phenotype in breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 99:351-364.
53. Spiegel D, Sephton SE, Terr AI, Stites DP (1998) Effects of psychosocial treatment in prolonging cancer survival may be mediated by neuroimmune pathways. *Ann NY Acad Sci* 840:674-683.
54. Erin N, Boyer PJ, Bonneau RH, Clawson GA, Welch DR (2004) Capsaicin-mediated denervation of sensory neurons promotes mammary tumor metastasis to lung and heart. *Anticancer Res* 24:1003-1009.
55. Zracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature* 2002; 420:853-859.
56. Karimi K, Bienenstock J, Wang L, Forsythe P (2010) The vagus nerve modulates CD4+ T cell activity. *Brain Behav Immun* 24:316-323.
57. Jones LW, Eves ND, Haykowsky M, et al. Exercise intolerance in cancer and the role of exercise therapy to reverse dysfunction. *Lancet Oncol* 2009;10:598-605.
58. Jones LW, Liang Y, Pituskin EN, et al. Effect of exercise training on peak oxygen consumption in patients with cancer: A meta-analysis. *Oncologist* 2011;16:112-120.
59. Daniels KM, Arena R, Lavie CJ, Forman DE. Cardiac rehabilitation for women across the lifespan. *Am J Med.* 2012; **125**: 937.e
60. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=physical+activity+and+breast+cancer+and+meta-analysis>. Accessed December 1, 2014

Tabella 1. Caratteristiche antropometriche e cliniche della popolazione di studio

	Gruppo Training (n=61)	Gruppo Controllo (n=33)	<i>P</i> value
Dati Antropometrici			
Età (Anni)	53.5 ± 8.6	52.3 ± 7.0	0.505
Altezza (cm)	160.0 ± 5.4	158.9 ± 4.9	0.313
Peso (Kg)	71.6 ± 14.1	67.1 ± 12.1	0.120
Circonferenza vita (cm)	96.0 ± 14.9	90.3 ± 12.3	0.065
Indice di Massa Corporea (Kg/m ²)	28.01 ± 5.52	26.57 ± 4.60	0.203
Caratteristiche del CM			
Presenza di carcinoma invasivo (%)	61/61 (100)	33/33 (100)	---
Positività linfonodale (%)	49 (n=30/61)	55 (n=18/33)	0.624
Positività agli estrogeni (%)	84 (n=51/61)	82 (n=27/33)	0.828
Profilo metabolico e ormonale			
Glicemia (mg/dL)	93.5 ± 12.5	92.2 ± 15.5	0.669
Insulina (ng/mL)	7.76 ± 4.03	8.80 ± 5.00	0.278
Indice HOMA	1.836 ± 1.192	2.042 ± 1.250	0.435
Colesterolo Totale (mg/dL)	202.3 ± 35.7	203.4 ± 32.0	0.885
Colesterolo LDL (mg/dL)	128.1 ± 35.1	120.1 ± 29.4	0.264
Colesterolo HDL (mg/dL)	54.6 ± 11.59	55.8 ± 13.7	0.659
Trigliceridi (mg/dL)	100.6 ± 46.9	119.6 ± 72.0	0.126
Testosterone (nmol/L)	0.361 ± 0.362	0.383 ± 0.259	0.756
Marcatori infiammatori			
Hs-PCR (mg/dL) [n=82]	1.3 ± 1.7	0.9 ± 1.1	0.492
IL-6 (pg/mL) [n=82]	1.3 ± 1.3	1.4 ± 1.4	0.254
HMGB-1 (ng/mL)	0.9 ± 1.4	1.3 ± 1.5	0.337

Legenda: CM, cancro della mammella; HOMA, HOmeostatic Model Assessment; LDL, lipoproteine a bassa densità; HDL, lipoproteine a elevate densità; hs-PCR, Proteina C reattiva a elevata sensibilità; IL-6, Interleuchina-6; HMGB1, High Mobility Group Box-1.

Tabella 2. Parametri infiammatori e metabolici a 1 anno, secondo il grado di adesione al programma esercizio (3 = più elevato)

Categoria Fisica	0	1	2	3	P value	P value
					<i>(tra i gruppi)</i>	
					trend test	
	(N = 33)	(N = 24)	(N = 18)	(N = 19)		
Trigliceridi (mg/dL)	104.00 ± 44.03	105.83 ± 41.00	93.61 ± 31.11	80.16 ± 33.02	0.122	0.029
Colesterolo Tot. (mg/dL)	205.09 ± 36.64	193.67 ± 36.85	202.00 ± 28.79	194.84 ± 39.03	0.607	0.423
Colesterolo HDL (mg/dL)	56.61 ± 16.21	51.04 ± 16.28	53.89 ± 12.94	58.37 ± 11.87	0.373	0.741
Colesterolo LDL (mg/dL)	127.67 ± 34.92	119.88 ± 38.25	129.44 ± 30.59	120.37 ± 32.39	0.719	0.648
IMC (Kg/m²)	26.31 ± 4.41	29.67 ± 7.08	27.25 ± 3.83	25.41 ± 4.07	0.034	0.526
HMGB-1 (ng/mL)*	0.50 [0.00 - 3.60]	1.15 [0.00 - 4.10]	0.00 [0.00 - 3.10]	0.00 [0.00 - 0.60]	0.001	0.001
Hs-PCR (mg/dL)	0.78 ± 1.12	1.63 ± 1.76	1.67 ± 1.89	0.99 ± 1.05	0.145	0.668
IL-6 (pg/mL)	1.66 ± 1.68	1.53 ± 0.81	1.78 ± 2.34	0.95 ± 0.66	0.328	0.209

I valori sono le medie e le deviazioni standard; *I valori sono la mediana e il range, p-value dal modello Tobit.

Legenda: LDL, lipoproteine a bassa densità; HDL, lipoproteine a elevata densità; hs-PCR, Proteina C Reattiva a elevata sensibilità; IL-6, Interleuchina-6; HMGB-1, High Mobility Group Box-1.

Tabella 3. Stima- β e dell'errore standard (SE) corretto per l'età, l'IMC e i valori basali secondo il grado di adesione al programma di esercizio fisico (3 = più elevato)

Categoria fisica	0 (Riferimento)	1		2		3		P value	P value
		β	SE	β	SE	β	SE		(trend test)
hs-PCR (mg/dL)	0	0.59	0.36	0.53	0.38	0.13	0.37	0.306	0.755
IL-6 (pg/mL)	0	-0.34	0.47	0.11	0.49	-0.68	0.48	0.594	0.289
HMGB-1 (ng/mL)*	0	0.42	0.37	-0.71	0.42	-0.97	0.43	0.008	0.010

*stima dal modello Tobit.

Legenda: hs-PCR, Proteina C Reattiva a elevata sensibilità; IL-6, Interleuchina-6; HMGB-1, High Mobility Group Box-1.

Tabella 4. Caratteristiche antropometriche e cliniche della popolazione di studio

	Gruppo I (n=25)	Gruppo C (n=26)	<i>P</i> value
Misure Antropometriche			
Età (anni)	51.8 ± 7.7	53.9 ± 8.5	0.55
Circonferenza vita (CV, cm)	94 ± 15	94 ± 12	0.66
Indice di Massa Corporea (IMC, Kg/m ²)	27.3±5.2	28.2 ± 4.8	0.20
Caratteristiche del CM			
Presenza di carcinoma invasivo (%)	25/25 (100)	26/26 (100)	---
Positività linfonodale (%)	48 (n=12/25)	54 (n=14/26)	0.58
Positività agli estrogeni (%)	80 (n=20/25)	85 (n=22/26)	0.78
Profilo metabolico e ormonale			
Glicemia (mg/dL)	93.5 ± 12.5	92.2 ± 15.5	0.67
Insulina (ng/mL)	7.8 ± 4.0	8.2 ± 2.2	0.29
Indice HOMA	1.739 ± 1.403	1.925 ± 0.908	0.54
Colesterolo Totale (mg/dL)	205 ± 34	203 ± 32	0.85
Colesterolo LDL (mg/dL)	126 ± 35	123 ± 29	0.24
Colesterolo HDL (mg/dL)	54.3 ± 11.6	54.8 ± 12.7	0.63
Trigliceridi (mg/dL)	100 ± 43	109 ± 52	0.13
Testosterone (nmol/L)	0.36 ± 0.36	0.38 ± 0.26	0.79

Legenda: HOMA, homeostatic assessment model; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein.

Tabella 5. Dati antropometrici, cardiopolmonari, autonomici, metabolici e ormonali

	Gruppo I (n = 25)		P-value	Gruppo C (n = 26)		P-value	Differenze in delta fra gruppi
	Tempo 0	1 anno		Tempo 0	1 anno		
Misure Antropometriche							
Circonferenza vita (CV, cm)	94 ± 15	90 ± 13	0.005	94 ± 12	95 ± 12	0.88	<0.001
Indice di Massa Corporea (IMC, Kg/m ²)	27.3 ± 5.2	26.6 ± 4.9	0.02	28.2 ± 4.8	28.3 ± 5.4	0.67	<0.001
Profilo metabolico e ormonale							
Glicemia (mg/dL)	93.5 ± 12.5	92.8 ± 13	0.61	92.2 ± 15.5	90.6 ± 18.1	0.63	0.44
Insulina (ng/mL)	7.8 ± 4.0	8.0 ± 5.0	0.74	8.2 ± 2.2	7.9 ± 3.1	0.71	0.88
Indice HOMA	1.739 ± 1.403	1.822 ± 0.629	0.51	1.925 ± 0.908	1.825 ± 0.477	0.61	0.77
Colesterolo Totale (mg/dL)	205 ± 34	200 ± 29	0.66	203 ± 32	210 ± 26	0.42	0.62
Colesterolo LDL (mg/dL)	126 ± 35	122 ± 30	0.36	123 ± 29	126 ± 35	0.22	0.29
Colesterolo HDL (mg/dL)	54.3 ± 11.6	55.5 ± 9.7	0.78	54.8 ± 12.7	50.1 ± 8.7	0.19	0.52
Trigliceridi (mg/dL)	100 ± 43	108 ± 42	0.53	109 ± 52	119 ± 46	0.60	0.41
Testosterone (nmol/L)	0.36 ± 0.36	0.40 ± 0.16	0.21	0.38 ± 0.26	0.33 ± 0.19	0.49	0.42
Parametri Cardiopolmonari							
VO ₂ picco (ml/kg/min)	12.6 ± 3.0	14.5 ± 3.3	<0.001	12.8 ± 2.5	12.6 ± 2.8	0.55	<0.001
O ₂ -pulse (ml/kg/min/beat-1)	6.2 ± 1.2	6.9 ± 1.2	<0.001	6.0 ± 1.4	6.2 ± 1.2	0.39	<0.001
VE/VCO _{2slope}	29.7 ± 4.4	30.9 ± 3.9	0.12	30.1 ± 3.8	31.3 ± 4.9	0.46	0.44
Funzione Autonoma							
Heart rate recovery (HRR)	17.6 ± 6.4	23.0 ± 8.3	<0.001	16.4 ± 7.7	17.4 ± 7.8	0.35	<0.001

Legenda: HOMA, homeostatic assessment model; LDL, lipoproteine a bassa densità; HDL, lip. ad alta densità; VE/VCO_{2slope}, rapporto produzione ventilazione minuto-anidride carbonica; VO₂picco, consumo di ossigeno al picco; O₂pulse, rapporto consumo di ossigeno e frequenza cardiaca.