



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA
CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI MEDICINA

Direttore: Roberto Vettor

U.O.C. MEDICINA DELLO SPORT E DELL'ESERCIZIO FISICO

Direttore: Prof. Andrea Ermolao

TESI DI LAUREA

**VALUTAZIONE DELLE EQUAZIONI DI STIMA DELLA FITNESS
CARDIORESPIRATORIA IN UNA POPOLAZIONE DI SOGGETTI CON OBESITÀ**

Relatore: Dott. Daniel Neunhaeuserer, MD, PhD

Correlatore: Dott. Marco Vecchiato, MD

Laureando Raffaele Nerini

Matricola n. 1152257

ANNO ACCADEMICO 2021/2022

INDICE

Abstract in Italiano – pagina 1

Abstract in Inglese – pagina 3

Introduzione – pagina 5

a) Background – pagina 13

a. Massimo consumo d'ossigeno (VO₂max) – pagina 13

b. Test da sforzo cardiopolmonare (CPET) – pagina 25

b) Introduzione al progetto di ricerca – pagina 29

Materiali e Metodi – pagina 30

Risultati – pagina 36

Discussione – pagina 49

Limitazioni e Prospettive future – pagina 54

Conclusione – pagina 55

Bibliografia – pagina 57

ABSTRACT

INTRODUZIONE

La fitness cardiorespiratoria (CRF) è un parametro che quantifica la capacità funzionale di un individuo ed è un riflesso della salute dell'intero organismo. Di conseguenza, recenti dichiarazioni scientifiche hanno stabilito che la CRF dovrebbe essere regolarmente valutata in ambito clinico, misurandola con un test da sforzo cardiopolmonare (CPET) o perlomeno attraverso equazioni predittive.

Al fine di usare tali equazioni predittive per determinare la CRF in ambito clinico è fondamentale valutare l'accuratezza del valore stimato. Finora, nessuno studio ha specificatamente indagato questa tema in una popolazione con obesità, una delle patologie più importanti a livello mondiale.

L'obiettivo dello studio è valutare l'accuratezza delle equazioni di predizione non basate su un test da sforzo comparando il valore della CRF stimato con quello misurato direttamente tramite il CPET in questa popolazione.

METODI

Il campione include 1052 CPET di soggetti con obesità (BMI > 30). Il valore della CRF stimato (eCRF) da dieci equazioni predittive non basate su un test da sforzo è stato confrontato con la CRF misurata direttamente (mCRF) attraverso un CPET; in aggiunta, è stata analizzata l'equazione di Sun, che stima il valore dell'Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES). La relazione tra le differenti equazioni predittive e la misura diretta della CRF è stata esaminata calcolando il coefficiente di determinazione (R^2), l'errore standard del valore stimato (SEE) e la percentuale di soggetti classificati correttamente nelle diverse classi di fitness.

RISULTATI

La CRF stimata da tutte le equazioni era correlata alla mCRF (p-value <0,01). Per le dieci equazioni che stimano $VO_2\text{max}$ il range di valori di R^2 è tra 0,069 – 0,298, mentre l'errore standard del valore stimato (SEE) varia tra 5,54 e 3,85 ml*kg⁻¹

$l \cdot \text{min}^{-1}$. Invece, l'equazione di Sun presenta un R^2 di 0,49 ed un errore standard di $\pm 0,474$ [L/min/log(L/min)]. In funzione della eCRF (non considerando l'equazione di Jang) solo il 49% dei soggetti in media è posizionato nella classe di fitness corretta.

CONCLUSIONI

Rispetto alla letteratura, in questo studio la misura del livello di correlazione è minore e l'errore standard maggiore, a dimostrazione della minor affidabilità di queste equazioni in una popolazione di soggetti con obesità, quando comparata ad una popolazione di individui sani. Inoltre, analizzando gli individui della classe di fitness più bassa la correlazione tra eCRF e CRF è praticamente nulla per quasi tutte le equazioni. Di conseguenza, sono necessarie ulteriori ricerche per utilizzare con migliori risultati la eCRF come indicatore prognostico a livello clinico, per la interpretazione dei CPET e per la prescrizione dell'esercizio in pazienti con obesità.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Cardiorespiratory fitness (CRF) is a parameter that quantifies the functional capacity of an individual and is a reflection of total body health. Accordingly, recent scientific statements suggest that CRF should be routinely evaluated in a clinical setting, measured with cardiopulmonary exercise testing (CPET) or at least through prediction equations.

In order to use such prediction equations to determine CRF in the clinical setting, it is essential to evaluate the accuracy of the estimated value (eCRF). So far, no study has specifically investigated this issue in a population with obesity, one of the most important chronic disease worldwide. The aim of the study is to evaluate the accuracy of non-exercise prediction equations -by comparing the eCRF to the directly-measured CRF in this population.

METHODS

The sample includes 1052 cardiopulmonary exercise test from adults with obesity (BMI > 30). The estimated CRF from ten different non-exercise prediction equations was compared with the directly-measured CRF (mCRF), determined from a CPET; furthermore, the Sun equation was analyzed, which estimates the value of the Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES).

The relationship between the eCRF from the different prediction equations and the directly-measured CRF was examined by calculating the coefficient of determination (R^2), the standard error of estimated values (SEE) and the percentage of subjects correctly placed into the different fitness classes.

RESULTS

All the eCRF values from the equations correlated to the mCRF (p-value <0.01). For the equations estimating VO_{2max} the R^2 values ranged from 0.069 – 0.298, while the SEE ranged from 5.54 - 3.85 ml*kg⁻¹*min⁻¹. Instead, Sun's equation

showed a R^2 of 0.49 and a standard error of ± 0.474 [L/min/log(L/min)]. When using the eCRF values (not considering the Jang equation) only 49% of subjects on average are placed into the correct fitness class.

CONCLUSIONS

Compared to literature, in this study the level of correlation is lower and the standard error greater, showing the lower accuracy of these equations in population with obesity, when compared to a population of healthy individuals. Furthermore, analyzing only the lowest fitness class the correlation between eCRF and CRF is practically zero for almost all equations. Thus, future research is needed to better utilize eCRF as a prognostic indicator in clinical setting, for CPET interpretation and for exercise prescription in patient with obesity.

INTRODUZIONE

L'Organizzazione Mondiale della Sanità ha riconosciuto ufficialmente nel 1997 la natura epidemica globale dell'obesità: secondo gli ultimi dati (2016) più di 1,9 miliardi di adulti, dai 18 anni in su, sono sovrappeso; dei quali più di 650 milioni sono obesi [1].

L'eccesso di peso peggiora praticamente ogni aspetto della salute, riducendo la qualità e lunghezza della vita [2]. In particolare modo, l'obesità è uno dei principali fattori di rischio di varie malattie non trasmissibili (NCDs – Noncommunicable Diseases): patologie cardiovascolari, diabete, disordini muscoloscheletrici ed alcuni tumori [3].

Negli ultimi anni l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha prestato particolare attenzione alle NCDs, essendo la causa di più del 70% dei decessi a livello mondiale [4] e rappresentando una minaccia globale per la salute della popolazione.

Nello specifico, diminuire la prevalenza dell'obesità è uno dei nove obiettivi suggeriti nel "Global Action Plan For The Prevention And Control Of Noncommunicable Diseases 2013–2020" dell'OMS per ridurre la mortalità prematura da NCDs [5].

Tra le differenti malattie non trasmissibili, le patologie cardiovascolari sono la prima causa di morte in Europa, con una frequenza del 37% nel 2017, e con una prevalenza in continuo aumento rispetto alle decadi passate, dovuto in parte all'invecchiamento generale della popolazione [6].

Per ridurre la mortalità, vari ricercatori hanno ideato molteplici algoritmi che utilizzano informazioni derivate da fattori di rischio clinici per produrre stime del rischio cardiocircolatorio globale dell'individuo. Questi progressi nella ricerca hanno contribuito a sviluppare metodi di screening più sensibili, diagnosi più precoci e trattamenti più efficaci [7, 8].

Oltre ai tradizionali fattori di rischio (età, sesso, ipertensione, diabete, ipercolesterolemia e fumo), la **fitness cardiorespiratoria (CRF)** è ormai riconosciuta come un marcatore importante del rischio cardiovascolare e la sua misurazione nella pratica clinica può essere utile per identificare individui con un rischio aumentato di mortalità [9].

La fitness cardiorespiratoria si riferisce alla capacità dei sistemi circolatorio e respiratorio di fornire ossigeno ai muscoli durante l'attività fisica. Questo valore può essere misurato attraverso la misurazione del **massimo consumo di ossigeno (VO_2max)**, ossia la massima quantità di ossigeno che un individuo può utilizzare durante un esercizio di tipo massimale [10].

Questo parametro è il gold standard per determinare la CRF, perché riflette l'abilità di trasportare ossigeno dall'atmosfera ai mitocondri per svolgere attività fisica ed è direttamente connesso alla funzione di numerosi sistemi, che includono: la ventilazione e la capacità di diffusione polmonare, la funzione ventricolare (diastolica e sistolica), l'accoppiamento ventricolo arterioso, la capacità del circolo vascolare di trasportare efficientemente il sangue dal cuore alla periferia in funzione delle richieste, l'abilità del sistema muscolare di ricevere e utilizzare l'ossigeno e i nutrienti trasportati nel sangue [11, 12].

Il $\dot{\text{V}}\text{O}_2\text{max}$ è un parametro che viene già utilizzato a livello clinico, con vari fini: conoscenza dei limiti patologici e fisiologici dei pazienti non visibili a riposo, valutazione dell'effetto funzionale di alcune terapie, forte ruolo come indicatore prognostico di ospedalizzazione e di sopravvivenza [13].

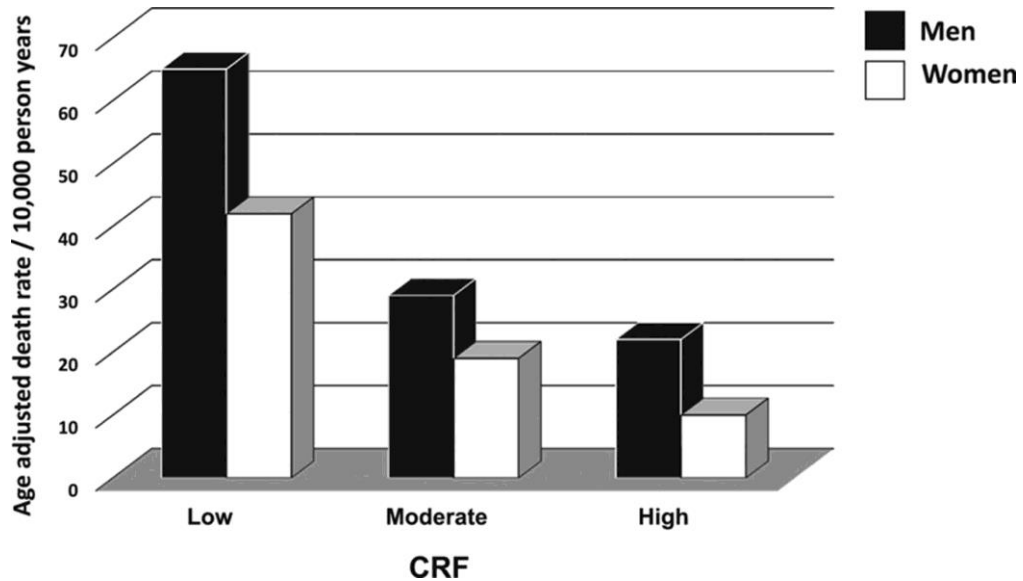
In particolare, crescenti evidenze nelle ultime tre decadi hanno fortemente stabilito che bassi livelli di CRF (definito come un consumo di ossigeno di picco $<28 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ per gli uomini e $<21 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ per le donne) sono associati ad un alto rischio di malattie non trasmissibili (NCDs), incluse le patologie cardiovascolari, e più in generale di tutte le cause di mortalità [12].

Al contrario, valori più alti della CRF sono significativamente associati ad un ridotto rischio cardiovascolare e di mortalità [figura 1] [11, 14, 15].

Figura 1 – Tasso di mortalità per classe di CRF

Tasso di mortalità aggiustato in funzione dell'età nelle diverse categorie di fitness cardiorespiratoria (CRF) in 3120 donne e 10224 uomini [12].

La CRF è un forte predittore del rischio di mortalità sia in soggetti sani che in pazienti con malattie cardiovascolari [16].



Riassumendo la CRF quantifica la capacità funzionale di un individuo ed è un riflesso della salute dell'intero organismo [11, 12].

Come riportato da numerose recenti dichiarazioni scientifiche dell'American Heart Association, la CRF dovrebbe essere un segno clinico regolarmente misurato di pari passo agli altri fattori di rischio stabiliti [12, 17]. Nonostante ciò, la CRF è l'unica tra i fattori di rischio principali a non essere regolarmente valutata nel settore delle cure primarie.

Il test da sforzo cardiopolmonare (CPET) è il metodo gold standard per valutare la CRF, in quanto analizza gli scambi gassosi respiratori che avvengono durante l'esercizio per fornire una misura accurata ed oggettiva del massimo consumo di ossigeno [14].

L'importanza della quantificazione accurata della CRF durante un test da sforzo massimale è che fornisce informazioni su possibili anomalie, amplificate o esclusivamente presenti durante l'esercizio. Di conseguenza, con il CPET è possibile individuare pazienti normalmente asintomatici con condizioni patologiche latenti, la cui diagnosi precoce e trattamento preventivo può migliorare la prognosi del soggetto [14, 18, 19].

Comunque, conseguentemente alla limitata disponibilità di svolgere questo test metabolico, il VO_2max è più frequentemente stimato (eCRF) con equazioni non basate sull'esercizio, piuttosto che misurato direttamente [12].

Queste equazioni predittive non fondate su prove da sforzo sfruttano la relazione che esiste tra la CRF e vari fattori per stimarla. Le equazioni più basiche includono età, sesso e misure antropometriche [20, 21, 22]; mentre in molte equazioni è considerato anche il livello di attività fisica [22, 23], conseguentemente alla forte relazione tra esercizio e CRF [24, 25]. La maggior parte di queste variabili sono raccolte regolarmente durante le visite cliniche, così da rendere più facile la valutazione della eCRF ed il suo utilizzo per la stratificazione del rischio.

In ogni caso, ci sono delle forti limitazioni associate alle equazioni predittive. Ad esempio, queste non sono in grado di considerare l'influenza dei fattori genetici sulla CRF [26]. Inoltre, un assunto delle varie equazioni è che tutti i soggetti abbiano la stessa efficienza meccanica, ovvero la stessa capacità di trasformare l'energia consumata in esercizio fisico [27, 28, 29].

Con la raccomandazione che la eCRF dovrebbe essere misurata regolarmente in ambito clinico, è fondamentale la comparazione delle differenti equazioni predittive per determinare l'equazione che stima la CRF in maniera più accurata. Recenti revisioni hanno confrontato tra loro le diverse equazioni e valutato l'errore ad esse associato [30]. In ogni modo, la generalizzazione della validità delle equazioni risulta essere problematica in quanto le varie equazioni sono state create e validate in funzione di coorti differenti [14].

La composizione corporea è una variabile che influenza notevolmente il VO_2max ma nonostante questo, sono presenti scarse informazioni in merito al ruolo dell'obesità come modulatore dell'errore nella stima del VO_2max .

L'obesità è una condizione patologica la cui incidenza ha già raggiunto proporzioni "epidemiche" e che continua a crescere [31, 32]; di conseguenza, è fondamentale valutare la capacità delle equazioni predittive di stimare la eCRF e l'errore ad essa associato in una popolazione obesa, così da poter individuare una equazione valida.

Obesità e CRF

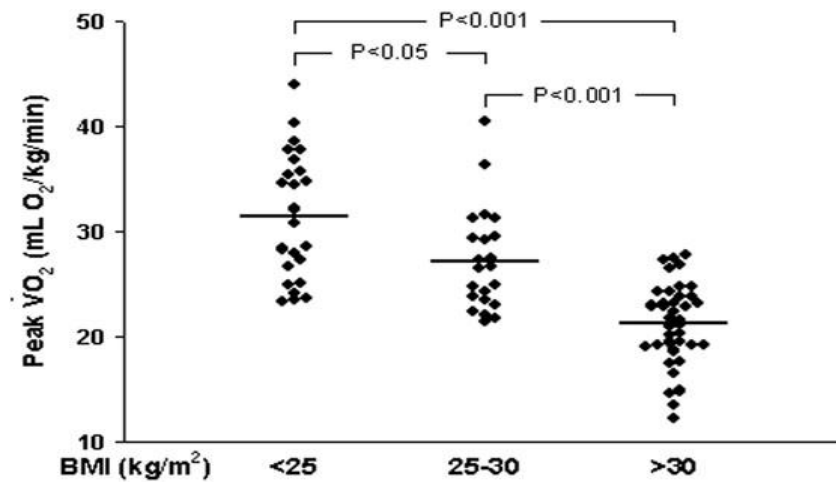
La misura più comunemente utilizzata per classificare la popolazione con un eccesso di peso è l'indice di massa corporea (BMI). Le linee guida correnti dell'OMS definiscono il sovrappeso con un BMI da 25,0 a 29,9; e l'obesità con un BMI maggiore di 30,0 [33].

Un basso livello di CRF è associato ad un minor consumo energetico, ad un maggiore indice di massa corporea (BMI) e ad un incremento della circonferenza addominale. Inoltre, ci sono forti evidenze che i soggetti obesi abbiano una CRF ridotta comparata a quella di soggetti normopeso [34].

Infatti, in vari studi in cui diversi individui venivano sottoposti ad un test cardiopolmonare (CPET), la durata di quest'ultimo ed il valore del massimo consumo di ossigeno diminuivano con l'aumentare del BMI [figura 2] [35].

Figura 2 – Valore massimo di ossigeno consumato in funzione del BMI

Il livello di fitness medio, come determinato dal picco di consumo di ossigeno misurato durante una prova da sforzo (protocollo Bruce), diminuisce all'aumentare del BMI [34].



In aggiunta, uno studio singolo svolto su un piccolo campione di atleti ha illustrato che il BMI ha un significativo effetto sesso-indipendente sul valore di VO₂: approssimativamente un incremento del BMI di 1,37 kg/m² determinava la riduzione del VO₂max di 1 ml/kg/min [36].

Ci sono vari fattori che giustificano l'influenza di un'eccessiva massa corporea sulla CRF, i quali non vengono considerati nelle equazioni usate per stimare VO₂max.

Nello specifico, la composizione corporea è uno dei fattori più clinicamente rilevanti nell'influenzare l'efficienza meccanica (ME): vari studi hanno riportato livelli di ME minori tra individui obesi, rispetto a individui non-obesi [37]. Infatti, l'obesità può ostacolare la mobilità degli arti inferiori, riducendo l'efficienza meccanica nello svolgimento di attività come la camminata o il ciclismo [38, 39].

Inoltre, individui con una maggior quantità di massa grassa hanno un VO₂ a riposo aumentato [40], mentre le equazioni per stimare il VO₂max assumono che tutti gli individui a riposo consumino 3,5 mL di ossigeno per kg al minuto.

Studi passati hanno confrontato la risposta della frequenza cardiaca all'esercizio tra individui obesi e normopeso, riportando che soggetti obesi abbiano una risposta più smussata ed un'associata ridotta tolleranza all'esercizio [41]. Infine, è stata evidenziata anche una risposta elettrocardiografica ed emodinamica all'esercizio differente tra soggetti obesi morbidi ($BMI > 35$) ed individui sovrappeso ($25 < BMI < 30$) [42].

In conclusione, si può dire che l'obesità influenzi l'entità dell'errore nella stima della eCRF e che l'uso delle equazioni attualmente disponibili potrebbe portare ad errori eccessivi e ad un utilizzo inadeguato della eCRF nella pratica clinica, soprattutto in pazienti affetti da obesità morbida [43].

Per di più, l'obesità è una delle cause principali di ipertensione e diabete [44, 45, 46, 47], forti fattori di rischio cardiovascolari [48]. Di conseguenza, quella obesa è tra le popolazioni che potrebbero trarre maggiore vantaggio dall'uso della CRF all'interno della pratica clinica, così da migliorare la predizione del rischio di mortalità e malattia [49]. Pertanto, è fondamentale ridurre al minimo l'errore associato al valore stimato, per garantire un suo corretto utilizzo all'interno degli algoritmi della stratificazione del rischio.

Inoltre, avere delle equazioni precise nello stimare il livello di fitness all'interno di una popolazione obesa, permette di stabilire dei valori di riferimento popolazione-specifica, migliorando l'interpretazione e l'utilità clinica della misura della CRF [50].

L'esercizio fisico è una delle strategie più efficaci per prevenire e trattare l'obesità e le patologie ad essa connesse [51, 52, 53]. Prima di iniziare un programma di attività fisica è fondamentale assicurarsi che non siano presenti controindicazioni al suo svolgimento. In particolare, l'obesità è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo di patologie cardiovascolari e muscoloscheletriche [54, 55]; pertanto, i soggetti obesi necessitano di uno specifico screening medico prima di iniziare a praticare attività fisica [51], al fine di sviluppare un programma di esercizio individualizzato.

Conseguentemente alla ridotta disponibilità di svolgere un CPET, poter stimare in modo accurato la CRF all'interno di una popolazione obesa, facilita la prescrizione dell'esercizio, adeguando l'intensità alle caratteristiche del soggetto e riducendo il rischio connesso allo svolgimento dell'esercizio [56, 57].

L'obiettivo dello studio è valutare l'accuratezza delle equazioni di predizione della CRF non basate su un test da sforzo comparandole con il valore della CRF misurato direttamente tramite il CPET in una popolazione di pazienti con obesità.

BACKGROUND

MASSIMO CONSUMO DI OSSIGENO - VO_2max

Il termine “massimo consumo di ossigeno” (VO_2max) è stato coniato e definito da Hill et al. e Herbst negli anni '20. Il paradigma proposto da Hill e Lupton nel 1923 [58] si fondava su tre aspetti principali:

- 1) Per quanto VO_2max può essere incrementato con l'esercizio, esiste un limite massimo determinato dall'abilità del sistema cardiorespiratorio di trasportare ossigeno ai muscoli;
- 2) Differenze inter-individuali e fattori genetici hanno un'influenza su VO_2max ;
- 3) Il valore di VO_2max è uno dei fattori centrali determinanti il livello di una prestazione di resistenza: un alto valore di VO_2max è un pre-requisito per il successo in una corsa di media-lunga distanza.

FATTORI LIMITANTI VO_2MAX

Il percorso dell'ossigeno dall'ambiente ai mitocondri è formato da differenti tappe e ciascuna può rappresentare un potenziale ostacolo al flusso di O_2 . I fattori fisiologici che possono limitare VO_2max sono:

- 1) La capacità di diffusione polmonare;
- 2) La massima gittata cardiaca;
- 3) La capacità del sangue di trasportare ossigeno;
- 4) Le caratteristiche del muscolo scheletrico.

I primi tre fattori possono essere classificati come “centrali”, mentre il quarto è definito un fattore “periferico”[59].

Sistema polmonare

Nell'individuo medio, che pratica attività in modo ricreativo, ad altezza del mare i polmoni saturano il sangue arterioso con l'ossigeno molto bene; infatti, anche durante il massimo sforzo la saturazione arteriosa di O_2 ($\%\text{SaO}_2$) rimane intorno al 95%. La capacità polmonare risulta un elemento limitante molto più

frequentemente negli atleti professionisti [60, 61]: soggetti allenati presentano una gittata cardiaca molto più alta di individui non allenati (fino a 40 L/min in atleti professionisti [62], vs 25 L/min in soggetti sedentari [63]), di conseguenza il tempo di transito dei globuli rossi all'interno dei capillari polmonari diminuisce e potrebbe non essere sufficiente a garantire la saturazione degli eritrociti con l'ossigeno.

Questa limitazione polmonare è stata dimostrata in uno studio Dempsey et al. [64], in cui veniva misurato il VO_2max ad un gruppo di soggetti molto allenati e ad un gruppo di soggetti normali sia in una stanza ad aria ambiente (21% O_2), che in una stanza con una concentrazione di ossigeno del 26%. Il gruppo di soggetti altamente allenati manifestava condizioni di ipossiemia arteriosa durante lo sforzo in aria ambiente (% $\text{SaO}_2 < 92\%$), mentre in condizioni di iperossia (26% O_2) aumentava sia la % SaO_2 che il valore di VO_2max . Al contrario, nei soggetti con un livello di allenamento normale tra le due condizioni non è stata misurata una differenza significativa nella % SaO_2 e nemmeno per il valore di VO_2max .

Questi dati suggeriscono come la diffusione di gas polmonari contribuisca significativamente alla limitazione di VO_2max in atleti altamente allenati.

Limitazioni polmonari sono evidenti anche in pazienti con patologie polmonari ostruttive croniche. In queste condizioni patologiche l'aggiunta di un supplemento di ossigeno durante l'esercizio consente al paziente di svolgere l'attività fisica per un tempo più prolungato, ad una maggior intensità e migliora significativamente il valore del VO_2max [65, 66].

Gittata cardiaca

Il principio di Fick afferma che il valore di VO_2 è uguale alla gittata sistolica moltiplicato per la differenza artero-venosa della concentrazione di ossigeno [67, 68]:

$$\text{VO}_2\text{max} = Q \times (\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2)$$

Sulla base di questa equazione, Hill et al. già nel 1923 avevano proposto che il fattore principale determinante le differenze individuali nel VO_2max era la massima gittata sistolica [58].

Oggi, è noto che la gittata sistolica è il principale fattore limitante per il VO_2max [59]: si stima che il 70-85% della limitazione del VO_2max sia attribuibile alla massima gittata cardiaca [69].

Studi longitudinali hanno dimostrato che l'aumento del VO_2max indotto dall'allenamento è dovuto principalmente alla crescita della gittata cardiaca, piuttosto che ad alterazioni della differenza artero-venosa della concentrazione di O_2 [70, 71].

Levine et al. nel 1991 [72] hanno dimostrato questo meccanismo tramite tecniche invasive dirette: la forte crescita della gittata sistolica negli atleti di resistenza dipendeva da una abilità sensibilmente migliore di usare la legge di Frank-Sterling; nello specifico, osservarono che tra atleti e non atleti la contrattilità cardiaca non risultava diversa, a differenza del volume telediastolico sensibilmente maggiore nei primi. Gli atleti erano in grado di raggiungere un volume così grande aumentando la compliance cardiaca, sia statica che dinamica.

Un altro fattore che si ipotizza fornisca un limite al riempimento ventricolare sinistro (LV) è il pericardio: in due studi svolti su animali e maiali in seguito ad una operazione di pericardiectomia il volume telediastolico del LV aumentava notevolmente, portando ad una crescita della gittata cardiaca e del VO_2max [73, 74].

Di conseguenza, una buona compliance cardiaca ed un pericardio distendibile permettono un rilassamento rapido e un gran riempimento delle camere cardiache, caratteristica chiave che determina valori elevati del VO_2max negli atleti professionisti [75].

Capacità di trasporto dell'ossigeno

La capacità del sangue di trasportare ossigeno dipende dalla massa di globuli rossi e dalla concentrazione di emoglobina, principale vettore di ossigeno nel corpo.

L'allenamento induce un aumento della massa totale di emoglobina, stimolando l'eritropoiesi e di conseguenza aumentando la quantità di ossigeno che può essere trasportata dal sangue. Inoltre, aumenta la concentrazione del 2,3-

bisfosfoglicerato (2,3-BPG) nei globuli rossi, incrementando la capacità degli eritrociti di rilasciare l'ossigeno ai tessuti [76, 77].

Oltre all'allenamento, un'altra tecnica per aumentare la capacità di trasporto dell'ossigeno è il doping ematico: una pratica che induce l'aumento artificiale del volume totale di globuli rossi di una persona, tramite prelievo, conservazione e rinfusione. Nello specifico la rinfusione di 900-1350 ml di sangue aumenta la capacità del sangue di trasportare ossigeno, aumentando il $VO_2\text{max}$ del 4-9% [78, 79].

Aumentando il numero di globuli rossi aumenta l'ematocrito (Ht), misura che esprime il rapporto tra parte liquida del sangue, il plasma, e la parte corpuscolata, principalmente occupata dai globuli rossi. L'ematocrito è il determinante principale della viscosità sanguigna, contribuendo fino al 50% della variazione intra-individuale [80]. La viscosità sanguigna è un altro fattore che influisce sul valore di $VO_2\text{max}$: un'elevata viscosità sanguigna aumenta la resistenza locale, rallenta il flusso sanguigno e rende difficile la diffusione di ossigeno e sostanze nutritive a organi e tessuti, diminuendo la prestazione [81].

In situazioni di alto sforzo si è visto che l'aumento della viscosità sanguinea è causata principalmente dalla perdita di acqua, proteine plasmatiche e fluidi filtrati, piuttosto che dall'aumento dell'Htc, conseguente all'aumento dell'eritropoiesi e alla diminuzione del volume plasmatico. Oltretutto, gli eritrociti durante lo sforzo rilasciano ATP e NO, che contribuiscono alla vasodilatazione e ad un maggior flusso sanguigno al muscolo che lavora [82, 83].

Invece, in situazioni di basso sforzo l'ematocrito influisce criticamente sulla viscosità sanguigna, pertanto i valori dell'ematocrito a riposo sono inversamente correlati al valore di $VO_2\text{max}$ [81].

Gli atleti professionisti, in particolare negli sport di resistenza, hanno un ematocrito ridotto, chiamato a volte "anemia sportiva". Questa condizione è una falsa anemia: gli atleti hanno una quantità di eritrociti ed emoglobina in circolo maggiore degli individui sedentari, mentre la ridotta concentrazione degli eritrociti è causata da un'espansione del volume plasmatico [83]. Pertanto, l'effetto

benefico di una regolare attività fisica sulla viscosità sanguigna potrebbe essere l'emodiluizione [82, 84, 85].

L'attività fisica espone i globuli rossi ad un ambiente ad alto carico ossidativo. Le membrane degli eritrociti sono particolarmente sensibili a queste condizioni e vanno incontro a cambi che possono renderle più rigide, aumentando l'emolisi per la rottura meccanica durante il passaggio attraverso i capillari nella muscolatura contratta. Questo evento è principalmente visibile negli eritrociti senescenti.

L'aumento dell'emolisi intravascolare e l'aumento dell'eritropoiesi sono due alterazioni che riducono l'età media degli eritrociti nei soggetti allenati: i globuli rossi giovani sono l'espressione di una maggior deformabilità e abilità nel trasportare ossigeno, caratteristiche che aumentano la capacità di fornire O₂ ai tessuti durante l'esercizio [81, 82].

FATTORI LIMITANTI PERIFERICI

I fattori circolatori centrali sono i principali fattori limitanti il valore di VO₂max durante l'esecuzione di esercizi a tutto corpo (tapis roulant, bicicletta); mentre l'influenza dei fattori periferici risulta maggiore principalmente durante il coinvolgimento di una massa muscolare ridotta [86].

Livello di enzimi mitocondriali

All'intero delle fibre muscolari, i mitocondri sono il sito dove l'ossigeno viene consumato nella tappa finale nella catena di trasporto degli elettroni. Pertanto, il numero di mitocondri ha un ruolo importante nella generazione di energia e nella quantità di ossigeno che può essere utilizzato a livello muscolare.

Henriksson et al. [87] scoprirono che in seguito ad un periodo di allenamento di resistenza di 8 settimane, i valori di VO₂max erano aumentati del 19%, mentre l'attività degli enzimi mitocondriali succinato deidrogenasi (SDH) e citocromo ossidasi del muscolo vasto laterale era incrementata rispettivamente del 32% e del 35%. Sei settimane dopo l'interruzione dell'allenamento VO₂max non era significativamente differente dal valore misurato dopo le 8 settimane di

allenamento, mentre l'attività degli enzimi mitocondriali era ritornata al livello iniziale. Di conseguenza, il miglioramento del potenziale ossidativo del muscolo scheletrico non era una condizione necessaria e sufficiente per indurre un aumento del VO_2max .

Gli effetti metabolici principali conseguenti all'aumento del contenuto mitocondriale stimolato dall'esercizio sono un maggior ossidazione dei grassi (risparmiando glicogeno e glucosio) e una minor produzione di lattato [88, 89, 90]. Pertanto, l'individuo può svolgere l'esercizio per un tempo più lungo e ad una percentuale maggiore del suo VO_2max ; mentre manca una relazione causale diretta tra l'attività mitocondriale ed il valore di VO_2max .

Densità capillare

Vari studi longitudinali hanno dimostrato tramite biopsia muscolare che, oltre a stimolare un aumento dell'attività mitocondriale, l'allenamento incrementa la densità capillare a livello muscolare [91, 92, 93].

In uno studio di Saltin [94] è stato osservato che il letto capillare nel muscolo allenato si allarga fondamentalmente per mantenere o aumentare il tempo di transito medio (MTT). Infatti, l'aumento della gittata cardiaca indotto dall'allenamento determina una diminuzione del tempo disponibile per la diffusione gassosa tra capillari e fibre muscolare. Di conseguenza, l'aumento del letto capillare contribuisce a potenziare l'estrazione di ossigeno capillare, mantenendo la differenza artero-venosa di ossigeno (Ca-vO_2) nonostante gli alti flussi sanguigni.

Questo effetto è particolarmente visibile durante il coinvolgimento di una massa muscolare ridotta. Durante un esercizio a tutto corpo la massima capacità del muscolo di accogliere il flusso sanguigno eccede di 2/3 volte la capacità cardiaca di fornire quella gittata [94].

INFLUENZA DI GENETICA, SESSO ED ETÀ SU VO₂max

Il livello di attività fisica è uno dei determinanti principali del VO₂max, però non giustifica totalmente la differenza intra-individuale nei valori di VO₂max. Infatti, questa misura è anche influenzata da alcune caratteristiche individuali non controllabili: genetica, sesso ed età sono le più importanti.

Genetica

Il fattore genetico determina fino al 50% della varianza del VO₂max tra individui: in una popolazione sedentaria è stata dimostrata una correlazione significativa tra fratelli e tra genitori e figli, ma non tra sposi, suggerendo che la somiglianza familiare è principalmente attribuibile a fattori genetici [26]. Inoltre, anche nell'aumento della VO₂max, adattato per età e sesso in risposta allo svolgimento di attività fisica i fattori ereditari contribuiscono fino al 47% [95].

I fattori principali che influenzano le differenze genetiche nel VO₂max sono la funzione mitocondriale del tessuto muscolare, il volume sistolico e Ca-vO₂, come descritto in uno studio di Roy et al. [96]. Il rapporto tra il volume sistolico e la Ca-vO₂ rappresenta il polso d'ossigeno, il consumo di O₂ per ogni battito, misura indicativa dell'abilità del sistema cardiovascolare di trasportare ossigeno al tessuto muscolare.

Sesso

I fattori fisiologici che determinano una maggior capacità aerobica nell'uomo rispetto alla donna includono la produzione ormonale post-puberale che induce un livello di massa magra e concentrazione di emoglobina maggiore tra gli uomini. Il maggior deposito di grasso nelle donne determina un maggior costo energetico ed un minor consumo di ossigeno normalizzato per unità di massa (ml·kg⁻¹·min⁻¹ V'O₂max) [36]. La differente composizione corporea tra uomo e donna risalta maggiormente nella popolazione sedentaria, mentre nella popolazione di soggetti allenati il divario diminuisce.

Normalizzando il valore di VO₂max per le differenze di massa grassa e magra la differenza di genere riduce ma non si annulla. Gli alti livelli di testosterone nell'uomo stimolano l'eritropoiesi indirettamente, aumentando la produzione di

eritropoietina del rene, e direttamente, a livello del midollo osseo; al contrario, nella donna gli estrogeni agiscono con effetto inibitorio sul midollo osseo. Queste differenze ormonali spiegano la differenza sesso specifica di concentrazione di emoglobina media, e di conseguenza una maggiore concentrazione arteriosa di ossigeno (CaO_2) e capacità di trasporto dell'ossigeno ai muscoli periferici nell'uomo [97, 98].

Infine, un altro fattore è il minor volume sistolico e gittata cardiaca nelle donne per via della minor dimensione cardiaca e minor volume sanguigno, come conseguenza di una ridotta dimensione corporea [36, 99].

Varie evidenze dimostrano una presenza di un dimorfismo sessuale nella risposta del VO_2max ad allenamenti di resistenza, il metodo più efficace per migliorare questo valore [100]. Gli adattamenti all'esercizio che potrebbero spiegare la differenza sesso-specifica della risposta di VO_2max non sono ancora del tutto noti. Come descritto precedentemente gli adattamenti più importanti indotti dall'allenamento riguardano i fattori circolatori centrali. Rispetto a differenze sesso-specifiche nei cambiamenti nel volume sanguigno ed ematocrito indotti dall'allenamento sono presenti poche e scarse evidenze. Invece, sono riportati risultati più consistenti riguardanti adattamenti della struttura e funzionalità cardiaca [100].

Dopo un programma di un anno di allenamenti di resistenza il rimodellamento cardiaco e l'aumento della compliance erano simili tra i due sessi, mentre la differenza principale riguardava il meccanismo di Frank-Sterling: gli uomini misuravano un riempimento diastolico molto maggiore alle donne [101]. Questo adattamento permette la generazione di una gittata sistolica molto più elevata, fattore che influenza maggiormente la performance dell'esercizio. Perciò, il cuore delle donne potrebbe essere più rigido e meno incline alla rimodellamento eccentrico [102], limitando l'aumento del VO_2max conseguente all'adattamento centrale.

Età

L'invecchiamento è associato con un declino progressivo nel livello di capacità fisica ed essenzialmente si manifesta con una diminuzione graduale del VO_2max . Approssimativamente, il tasso di riduzione è del 10% per decade dopo i 25 anni, con un aumento al 15% tra i 50 e 75 anni [103].

Il calo della capacità aerobica sembra connesso ad adattamenti sia centrali che periferici età-dipendenti: principalmente la diminuzione della massima frequenza cardiaca (FCmax) e della massa magra [104]. Specificatamente per l'età di 50 anni si perde circa il 10% dell'area muscolare, con un tasso che aumenta nelle decadi successive [103].

MISURAZIONE DI VO₂MAX

VO₂max può essere misurato direttamente o indirettamente. I metodi diretti sfruttano alcuni strumenti in un ambiente controllato e sono più oggettivi e corretti. I metodi indiretti utilizzano formule matematiche.

Metodi diretti

Per misurare direttamente il valore di VO₂max si possono svolgere diverse prove ad intensità incrementale, in condizioni di laboratorio e con un ergometro.

Questi test sono simili tra loro, mentre differenti sono i criteri per definire se il valore di VO₂ misurato è massimale, variabilità che può influire sull'accuratezza del valore di VO₂max. Un criterio classico per definire il raggiungimento di VO₂max è il plateau di VO₂; a parte quest'ultimo, altri criteri come un elevato quoziente respiratorio (RER), alti livelli di lattato sanguigno ed il raggiungimento di una certa percentuale della massima frequenza cardiaca stimata in funzione dell'età sono utilizzati principalmente quando il soggetto non è in grado di raggiungere un plateau del consumo di ossigeno [105]. Il problema principale è la mancanza di un consenso generale riguardante il criterio di valutazione dello sforzo massimo e la scarsa conoscenza dell'influenza di età e sesso su questi criteri di sospensione del test.

In conclusione, la misurazione diretta di VO₂max fornisce il risultato più affidabile, però necessita di una strumentazione sofisticata e di un operatore qualificato per calibrare il sistema e per condurre il test. Inoltre, richiede un'alta motivazione da parte dell'individuo sottoposto al test [106].

Metodi indiretti

Le equazioni utilizzate per stimare la CRF si possono basare su prove da sforzo svolte sul campo o in un ambiente controllato, oppure possono essere indipendenti dallo svolgimento dell'esercizio fisico.

I test sul campo non richiedono un tempo eccessivo, sono economici ed in grado di testare più di una persona alla volta [107]. Ci sono vari test sul campo che possono essere utilizzati, tipicamente scelti in funzione delle caratteristiche del paziente.

Un classico test svolto sul campo per stimare il VO_{2max} è il test di Cooper, che prevede di percorrere a piedi la massima distanza possibile in 12 minuti. L'equazione utilizzata [108] per determinare la capacità aerobica nel test di Cooper è:

$$VO_{2max} = \frac{Distanza\ percorsa(m) - 504,9}{44,73}$$

Lo svantaggio principale di questi test è che l'ambiente esterno può introdurre una grande variabilità al test, alterando l'attendibilità del valore stimato.

Invece, in laboratorio i fattori ambientali che possono influenzare la prestazione sono minimi e di conseguenza la stima del VO_{2max} più affidabile [107, 108].

La CRF tipicamente è stimata in funzione della massima velocità o pendenza raggiunta sul tapis roulant, oppure dall'intensità massima (watt) espressa con il cicloergometro.

Nonostante sia abbastanza comune stimare la CRF in seguito allo svolgimento di prove da sforzo eseguite con protocolli standard, solo pochi studi hanno sviluppato delle equazioni predittive [12].

L'equazione metabolica predittiva dell'“American College of Sports Medicine” (ASCM) [109, 110] per stimare il consumo di ossigeno durante lo svolgimento di una prova da sforzo su un tapis roulant è:

$$VO_2(ml \times kg^{-1} \times min^{-1}) = (0,2 \times S) + (0,9 \times S \times G) + 3,5$$

S = velocità espressa in metri al secondo;

G = pendenza del tapis roulant, una misura dell'altezza percorsa per ogni 100 metri orizzontali, espressa in percentuale (es. una salita di 15 metri per ogni 100 metri è una pendenza del 15%).

L'equazione metabolica del ASCM [111, 112] per stimare il consumo d'ossigeno durante un test massimale con un cicloergometro è:

$$VO_{2max} (ml \times kg^{-1} \times min^{-1}) = (W \times 11,4 + 260 + BW \times 3,5) / BW$$

W = massima intensità dell'esercizio espressa in watt;

BM = massa corporea espressa in kilogrammi.

Un'altra possibilità per stimare il valore di $VO_2\text{max}$ è l'utilizzo di equazioni non basate sull'esercizio. Queste equazioni utilizzano variabili comunemente raccolte in ambito clinico per fornire una stima rapida e non costosa della CRF [12]. Tipicamente le variabili incluse sono età, sesso, peso, altezza, BMI, frequenza cardiaca a riposo, abitudine al fumo e livello di attività fisica [113].

Una delle prime equazioni non basata sull'esercizio è stata sviluppata da Jackson et al. nel 1990 [12]. Questa equazione è stata verificata con una convalida incrociata in campioni indipendenti [114] ed utilizzata per mettere in relazione la CRF stimata con il rischio di malattia.

Successivamente vari ricercatori hanno creato e validato altre equazioni partendo da coorti con età, sesso ed etnia differente. Di conseguenza, l'accuratezza dei valori stimati della CRF è migliorato incorporando diversi stili di vita ed indicatori di salute.

CARDIOPULMONAR EXERCISE TEST (CPET)

Il test da sforzo (o test ergometrico) è un esame diagnostico che misura la capacità del cuore di rispondere ad uno stress. Il paziente svolge un esercizio fisico di intensità graduale in un ambiente controllato, mentre viene sottoposto ad un elettrocardiogramma che registra le reazioni a livello cardiaco.

Nel CPET, in aggiunta alle rilevazioni cardiache, si misurano direttamente gli scambi gassosi durante l'esercizio: fornisce una valutazione completa della risposta all'esercizio, includendo il sistema polmonare, cardiovascolare e muscolare scheletrico, sistemi che non sarebbero adeguatamente rappresentati misurando la funzione del singolo organo [68]. Inoltre, il CPET può rilevare anomalie nella capacità funzionale di questi organi che sono amplificate o unicamente manifesti durante l'esercizio [17].

L'utilizzo del CPET sta aumentando sempre più in un ampio spettro di applicazioni cliniche, assieme alla comprensione che la capacità funzionale e lo stato di salute generale è meglio rappresentato da valutazioni sotto sforzo che a riposo.

In particolare, le indicazioni più comuni per l'esecuzione di un CPET sono la valutazione della tolleranza all'esercizio fisico, di patologie cardiovascolari, di patologie respiratorie e valutazioni pre-operatorie [68, 115].

Durante l'esecuzione del test il paziente respira in un boccaglio dotato di una valvola che previene il mescolamento dei gas inspiratori ed espiratori, collegato ad un pneumotacografo, che misura la ventilazione polmonare, e ad un analizzatore di gas (ossigeno ed anidride carbonica). Questo strumento analizza respiro per respiro l'andamento della ventilazione, del consumo di ossigeno e della produzione di anidride carbonica [68]. Inoltre, il paziente viene monitorato continuamente attraverso un ECG e la misurazione della pressione sanguigna.

Ergometro

Per lo svolgimento dell'esercizio l'attrezzatura utilizzata è definita ergometro, apparecchio che permette la quantificazione del lavoro meccanico svolto dal paziente. Gli ergometri più diffusi sono i cicloergometri (bicicletta stazionaria), il treadmill o ergometri per le braccia [116].

La scelta dell'ergometro avviene in funzione delle caratteristiche del paziente ed è un punto cruciale al fine di ottenere una valutazione funzionale esaustiva.

In generale, il cicloergometro è più stabile e sicuro, sollecitando meno il sistema muscoloscheletrico, ed è in grado di quantificare il lavoro esterno prodotto. Inoltre, durante lo svolgimento dell'esercizio la parte superiore del corpo del paziente rimane più stabile, causando meno frequentemente artefatti all'ECG e nella misurazione della pressione. D'altra parte, coinvolge una minor quantità di massa muscolare, producendo un livello di performance massimo circa il 10% inferiore di ciò che si può raggiungere con un treadmill [68, 117, 118].

È opportuno scegliere un esercizio con il quale il paziente sia familiare: generalmente il treadmill è l'ergometro per eccellenza perché riproduce la camminata o la corsa, gesto che tutte le persone conoscono e sono in grado di eseguire. In realtà la locomozione su treadmill non è facile, per cui richiede un certo periodo di ambientamento, per evitare che il movimento della superficie causi ansia ed insicurezza nel paziente e limiti la sua prestazione fisica [116].

Protocolli standard

Il test viene svolto secondo protocolli standardizzati, che permettono un confronto intra- ed inter-individuale. Il protocollo utilizzato dipende dalla categoria del paziente testato ed in funzione di ciò che si vuole indagare con il CPET [119].

I protocolli possono essere suddivisi in due categorie principali: test a carico costante e test a carico incrementale. Nel primo il soggetto raggiunge il livello di sforzo richiesto tramite un carico di lavoro che non cambia tra una frazione e l'altra, nel secondo caso il carico di lavoro aumenta in maniera incrementale senza riposi.

Sospensione ed esaustività del test

Il test viene interrotto quando il paziente raggiunge la sua massima capacità di lavoro o se si manifestano alcuni criteri di interruzione precoce (ad esempio aritmie complesse, dolore toracico tipico, alterazioni ischemiche all'ECG).

L'esecuzione di CPET massimali è importante per standardizzare la prova, permettendo il confronto dei parametri tra pazienti diversi o con altri test dello stesso paziente eseguiti durante il follow-up.

Per verificare che la prova del paziente sia stata veramente esaustiva esistono diversi criteri: metabolici, cardiovascolari, respiratori e clinici [tabella I].

Tabella I - Criteri di sospensione del CPET

Criteri clinici:

- Sforzo percepito: valore > 17 nella scala di Borg;
- Dispnea;
- Levelling-off: non riesce a mantenere la frequenza di pedalata o il ritmo della corsa.

Criteri respiratori:

- Riserva ventilatoria < 15%;
- Frequenza respiratoria > 50;
- Crescita dell'equivalente respiratorio di CO₂ (VE/VCO₂) > 90%;
- Volume corrente > 60% della capacità vitale.

Cardiovascolari:

- Frequenza cardiaca massima >85/90% della FC massima predetta;
- Plateau di VO₂ (incremento di VO₂ nell'ultimo carico inferiore al 3%).

Metabolici:

- Lattato sierico > 9 mmol/L (soggetti normali); > 5 mmol/L (pazienti);
- RER (respiratory exchange ratio) > 1,1-1,15.

Il conseguimento dei criteri di esaustività del CPET necessita di un'alta motivazione da parte del paziente, perché richiede l'esecuzione di uno sforzo massimale. Di conseguenza, la misurazione del massimo consumo d'ossigeno è difficilmente raggiungibile in certi gruppi di individui, come anziani o pazienti con più comorbidità.

Per questa ragione, molto spesso la misura del VO₂max è sostituita dal picco di ossigeno consumato ($p_{peak}O_2$), cioè la quantità di ossigeno consumata nel momento di massima intensità dell'esercizio. Questa misura non è affidabile, in quanto fortemente influenzata dalla motivazione del paziente e dalla decisione soggettiva del tester di interrompere l'esercizio [120].

Baba et al. [121] hanno sviluppato un indice, “l’Oxygen Uptake Efficiency Slope” (UOES), che fornisce una stima oggettiva della CRF anche per un esercizio sub-massimale. Questa misura descrive la relazione tra il consumo d’ossigeno ($\dot{V}O_2$) e la ventilazione (VE) durante tutto il decorso dell’esercizio incrementale, tramite una trasformazione logaritmica della VE.

$$\dot{V}O_2 = a \log VE + b \quad a = \text{OUES} [L/\text{min}/\log(L/\text{min})]$$

La curva risultante è abbastanza lineare, con un valore di OUES essenzialmente invariato indipendentemente dalla durata dell’esercizio.

Di conseguenza, questa misura stima la CRF in maniera molto più affidabile del $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ in caso di un esercizio sotto-massimale [120, 122].

INTRODUZIONE AL PROGETTO DI RICERCA

La fitness cardiorespiratoria (CRF) è una misura che quantifica la capacità funzionale di un individuo ed è un riflesso della salute dell'intero organismo [12]. Inoltre, è un parametro fondamentale per la prescrizione dell'esercizio, adeguando l'intensità alle caratteristiche del soggetto. Pertanto, come suggerito da numerose dichiarazioni scientifiche dell'American Heart Association, la CRF dovrebbe essere regolarmente misurata in ambito clinico [17].

L'obesità è una condizione patologica la cui incidenza ha raggiunto proporzioni epidemiche: più di 1,9 miliardi di adulti sono sovrappeso, dei quali più di 650 milioni sono obesi (OMS – 2016) [1]. L'eccesso di peso peggiora ogni aspetto della salute; in particolar modo l'obesità è uno dei principali fattori di rischio per patologie cardiovascolari, diabete, disordini muscoloscheletrici ed alcuni tumori [2]. Di conseguenza, la popolazione di pazienti con obesità potrebbe trarre un particolare vantaggio dalla misura della CRF, al fine di stratificare il rischio clinico e prescrivere l'esercizio fisico individualizzato.

Il CPET è il metodo gold standard per misurare direttamente la CRF [14], però necessita di una strumentazione sofisticata ed un operatore qualificato. Conseguentemente alla limitata disponibilità di svolgere questo test metabolico, la CRF è più frequentemente stimata (eCRF) con equazioni non basate sull'esercizio, piuttosto che misurata direttamente (mCRF).

Al fine di usare la eCRF a livello clinico, è fondamentale la comparazione delle differenti equazioni predittive per determinare l'equazione che stimi la CRF in maniera più accurata. Inoltre, un valore stimato preciso può essere usato come valore di riferimento, migliorando l'interpretazione del CPET.

Recenti revisioni [30] hanno confrontato tra loro le diverse equazioni, però nessuna di queste ha valutato la precisione della stima della CRF all'interno di una popolazione di pazienti con obesità.

L'obiettivo dello studio è valutare l'accuratezza delle equazioni di predizione della CRF non basate su un test da sforzo comparandole con il valore della mCRF in una popolazione di pazienti con obesità.

METODI

Campione

Il presente studio è un'analisi retrospettiva basata su dati ricavati dal database dei CPET svolti da novembre 2017 ad aprile 2022 nell'Unità Operativa Complessa di Medicina dello Sport e dell'Esercizio di Padova.

Il totale dei CPET svolti in questo intervallo di tempo è 2475. Tutti i pazienti sono stati valutati in un setting clinico e/o al fine della prescrizione dell'esercizio fisico e hanno fornito il consenso informato.

Dal database sono stati selezionati i pazienti con un BMI > 30. All'interno di questo campione i criteri di esclusione sono stati: pazienti minori di 18 anni e coloro che non avevano soddisfatto nessuno dei criteri di esaurimento della prova (Scale Borg $\geq 18/20$; RER $\geq 1,1$; frequenza cardiaca massima $\geq 85\%$ del predetto per età). Inoltre, per i pazienti che si sono sottoposti a più di un CPET nell'intervallo di tempo valutato i test successivi al primo sono stati esclusi.

Il campione finale della popolazione include 1052 individui affetti da obesità.

Misura antropometrica

L'altezza dei pazienti è stata misurata utilizzando uno stadiometro con il paziente scalzo ed arrotondando al centimetro. Il peso è stato misurato con una bilancia standard mentre il paziente indossava dei vestiti leggeri e con un arrotondamento al kilogrammo più vicino.

Per valutare il livello di obesità è stato usato l'indice di massa corporea (BMI). Il BMI è stato calcolato come peso (kg) diviso per l'altezza (m) al quadrato, con una precisione di due cifre decimali.

Il BMI è una misura economica, non invasiva e facile da eseguire, caratteristiche che la rendono lo strumento più usato per lo screening dell'obesità [123]. Nonostante ciò, presenta diverse limitazioni che devono essere riconosciute. L'aumento del BMI non equivale sempre ad un aumento del tessuto adiposo, perché questo indice non differenzia tra massa grassa e massa magra; infatti, soggetti con molta massa muscolare hanno valori elevati di BMI [124,125]. Inoltre,

questa misura non informa sulla distribuzione del grasso corporeo; di conseguenza non può essere utilizzata come un indicatore del rischio di salute associato all'obesità viscerale [3, 125].

Test da sforzo cardiopolmonare (CPET)

Per la valutazione della capacità aerobica, i pazienti si sono sottoposti ad un CPET, eseguita con un cicloergometro o un tapis roulant ed utilizzando un protocollo incrementale standardizzato, adattato alle caratteristiche del paziente.

Tutti i CPET sono stati eseguiti in modo incrementale fino ad esaurimento del paziente, in un ambiente controllato e sotto sorveglianza medica. La calibrazione dei flussi/volumi e dei gas è stata fatta prima di ogni prova da sforzo.

Durante il CPET i pazienti respiravano attraverso una maschera misurando gli scambi gassosi e la ventilazione respiratoria per respirazione, sia a riposo che durante l'esercizio incrementale.

VO₂max rappresenta il valore massimo di ossigeno consumato durante una prova da sforzo massimale ed in questo studio viene espresso come valore relativo in funzione della massa corporea ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$).

Equazioni predittive non basate sull'esercizio

Le equazioni sono state identificate da revisioni passate [12, 30], cercate all'interno del database elettronico PubMed. Un totale di dieci equazioni predittive non basate sull'esercizio sono state incluse in funzione dei seguenti criteri: (a) l'equazione stimava il consumo massimo d'ossigeno (VO₂max) in entrambi i sessi; (b) le variabili all'interno dell'equazioni erano disponibili dai dati raccolti (per esempio sono state escluse equazioni che necessitavano la percentuale di massa grassa). In aggiunta, è stata inserita anche un'equazione predittiva per il valore dell'Oxygen Uptake Efficiency Slope (OUES), un noto parametro di fitness ed efficienza cardiorespiratoria [126].

Le variabili valutate all'interno delle equazioni incluse sono: sesso, età, altezza, peso, BMI, frequenza cardiaca a riposo, abitudine al fumo, livello di attività fisica, dislipidemia, ipertensione arteriosa e diabete.

L'abitudine al fumo è stata registrata con una scala a due livelli ("si"/"no"), e con una scala a 8 livelli [tabella II]. Il livello di attività fisica, incluso in sei equazioni, è stato riportato con diverse scale: scala dell'Università Statale Ball (BALL ST), indice di cinque livelli di attività fisica, indice di due livelli di attività fisica (0-1), scala di attività fisica NASA/Johnson Space Center (JSC) e stato di attività fisica NASA [tabella III].

Le equazioni incluse nello studio sono riportate nella tabella IV. La maggior parte delle equazioni stima il valore relativo di VO_{2max} ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$), mentre un'equazione (Jurca et al. 2005 (NASA)) stima il massimo equivalente metabolico (MET) [19]. La stima del valore del MET è stata moltiplicata per 3,5 al fine di determinare il valore relativo di VO_{2max} [127]

Tabella II – Abitudine al fumo

- | | |
|---|--|
| 1 | utente non fumatore |
| 2 | utente ex fumatore, che ha smesso da più di un anno; |
| 3 | utente fumatore di sigari |
| 4 | utente fumatore di sigarette, meno di 10 sigarette al giorno |
| 5 | utente fumatore di sigarette, da 10 a 19 sigarette al giorno |
| 6 | utente fumatore di sigarette, da 20 a 24 sigarette al giorno |
| 7 | utente fumatore di sigarette, da 25 a 40 sigarette al giorno |
| 8 | utente fumatore di sigarette, più di 40 sigarette al giorno |

Tabella III – Scale del livello di attività fisica usate nelle equazioni

BALL ST	Indice di cinque livelli di attività fisica (PAI)	Indice di due livelli di attività fisica	Scala di attività fisica NASA/JSC (PA-R)	Stato di attività fisica NASA (PASS)
(Scala: 1-6)	(Scala: 0-4)	(Scala: 0-1)	(Scala: 0-7)	(Scala: 0-10)
1 Assenza completa di attività fisica	0 No attività fisica regolare	0 Inattivo	0 Evita la camminata	0 Evita la camminata
2 Lavoro sedentario, esegue attività ricreativa moderata	Pratica regolare attività fisica come ciclismo, nuoto, sport con la racchetta,		1.5 Pratica 10-60 min/sett di attività ricreative o di un lavoro che richiede modesta attività fisica	1.5 Pratica 10-60 min/sett di attività ricreative o di un lavoro che richiede modesta attività fisica
3 Moderata attività durante il lavoro ed esegue attività ricreativa moderata	1 e altri sport impegnativi, ma non cammina o fa jogging.		3 Pratica > 60 min/sett di attività ricreative o di un lavoro che richiede modesta attività fisica	3 Pratica > 60 min/sett di attività ricreative o di un lavoro che richiede modesta attività fisica
4 Attività pesante durante il lavoro ed esegue attività ricreativa moderata	2 Cammina o fa jogging < 10 miglia a settimana	1 Attivo	5 Corre 1-5 miglia/settimana	5 Corre 1-5 miglia/settimana
5 Pratica attività fisica regolare	3 Cammina o fa jogging 10-20 miglia a settimana		6 Corre 5-10 miglia/settimana	7.5 "7" Corre 11-15 miglia/sett. "8" corre fino a 20 miglia/sett
6 Corre più di 20 miglia (32 km) a settimana	4 Cammina o fa jogging > 20 miglia a settimana		7 Corre > 10 miglia/settimana	10 Corre > 25 miglia/settimana

Tabella IV

Riassunto delle equazioni predittive non basate sull'esercizio incluse nello studio

Autore	Equazione	R ²	SEE
Non inclusa la misura dell'attività fisica			
Jang et al. 2012 (Model 1) ^[128]	50,543 - 0,069(età) + 13,525(sesso; M=1, F=0) – 0,403(BMI) – 1,530(CSS ⁱ)	0,67	4,21
Baynard et al. 2016 (BMI) ^[129]	77,96 – 10,35(sesso; M=0, F=1) – 0,92(BMI) – 0,32(età)	0,57	6,89
Myers et al. 2017 ^[130]	79,9 – 0,39(età) – 13,7(sesso; M=0, F=1) – 0,127(peso [lbs])	0,62	7,20
de Souza et al. 2018 ^[131]	45,2 – 0,35(età) – 10,9(sesso; M=1, F=2) – 0,15(peso [lbs]) + 0,68(altezza [in]) – 0,46	0,62	6,60
Inclusa la misura dell'attività fisica			
Jackson et al. 1990 (BMI) ^[132]	56,363 + 1,921(PA ^a) – 0,381(età) – 0,754(BMI) + 10,987(sesso; M=1, F=0)	0,61	5,70
Whaley et al. 1995 (BMI) ^[133]	64,62 – 0,339(età) + 9,006 (sesso; M=1, F=0) + 2,069(PA ^b) – 0,601(BMI) – 0,143(RHR) – 0,409(CSS ^h)	0,70	5,60
Matthews et al. 1999 ^[134]	34,142 + 0,133(età) – 0,005(età ²) + 11,403(sesso; M=1, F=0) + 1,463(PA ^a) + 9,170(altezza [m]) – 0,254(peso [kg])	0,74	5,64
Jurca et al. 2005 (NASA) * ^[135]	18,07 + 2,77(sesso; M=1, F=0) – 0,10(età) – 0,17(BMI) – 0,03(RHR) + 0,32(PA1 ^c) + 1,06(PA2 ^c) + 1,76(PA3 ^c) + 3,03(PA4 ^c)	0,65	5,08
Wier et al. 2006 (BMI) ^[136]	57,402 – 0,372(età) + 8,596(sesso; M=1, F=0) + 1,396(PA ^d) – 0,683(BMI)	0,62	4,95
Cáceres et al. 2012 (9 Level) ^[137]	M: 47,189 - 0,394(età) – 0,282(peso [kg]) – 4,289(PA ^e) + 0,231(altezza [cm]) – 0,090(RHR) – 2,092(dislipidemia) – 1,925(ipertensione) – 2,901(CSSi) – 2,295(diabete)	0,53	7,15
	F: 37,844 - 0,250(età) – 0,208(peso [kg]) – 3,428 (PA ^e) + 0,139(altezza [cm]) – 0,053(RHR) – 1,327 (dislipidemia) – 1,009(ipertensione) – 1,508(CSSi)	0,44	5,74
Equazione OUES [L/min/log(L/min)]			
Sun et al. ^[126]	M: - 0,610 – 0,032(età) + 0,023(altezza [cm])		
	+ 0,008(peso)		
	F: - 1,178 – 0,032(età) + 0,023(altezza[cm]) + 0,008(peso)		

PA = attività fisica, con ^a NASA/JSC, ^b BALL ST, ^c 5-livelli PAI, ^d NASA PASS, ^e binario (no=0, sì=1);

CSS = abitudine al fumo corrente, con ^h = scala a 8 livelli, ⁱ binario (no=0, sì=1);

RHR = frequenza cardiaca a riposo; dislipidemia, ipertensione e diabete (no=0, sì=1);

* l'equazione calcola il massimo equivalente metabolico (MET)

R² = coefficiente di determinazione; SEE = errore standard del valore stimato

Fonte: Peterman, et al. [28], modificato dall'autore

Analisi statistica

L'analisi statistica è stata svolta con IBM-SPSS (Statistical Package for Social Science, Versione 26). I dati sono presentati come media $\pm$ deviazione standard o come percentuale, in funzione della natura della variabile. Il test di Kolmogorov-Smirnov è stato utilizzato per valutare se le variabili avessero una distribuzione normale.

La relazione tra le differenti equazioni predittive e la misura diretta della CRF è stata esaminata calcolando il coefficiente di determinazione (R^2), l'errore standard del valore stimato (SEE) e la percentuale di soggetti classificati correttamente nelle diverse classi di fitness. Inoltre, per visualizzare la relazione tra i valori stimati con le diverse equazioni predittive e la misura diretta della CRF sono stati creati dei grafici a dispersione.

Evidenze indicano che queste equazioni sono meno accurate agli estremi della distribuzione [12]. Per questo motivo, l'attendibilità delle equazioni è stata valutata sia sull'intero campione, che su sottoclassi dello stesso.

Per valutare la specifica influenza dell'obesità sull'attendibilità della stima del valore di VO_{2max} , la popolazione è stata divisa in tre classi in funzione del BMI: classe 1 (BMI > 35,00), classe 2 (35,00 – 40,00), classe 3 (> 40,00).

Inoltre, in accordo con ricerche passate [14, 30], i partecipanti sono stati classificati come "bassa CRF" per valori di VO_{2max} inferiori al 33esimo percentile, "media CRF" tra il 33esimo-66esimo percentile, "alta CRF" per valori maggiori del 66esimo percentile. Infine, ulteriori analisi sono state fatte in funzione dell'età, dividendo i pazienti in terzili, e del genere.

Un p-value < 0,05 è stato considerato statisticamente significativo.

RISULTATI

Caratteristiche descrittive del campione [tabella V]

Il campione include un totale di 1052 partecipanti affetti obesità ($\text{BMI} \geq 30$), con una età media di $48,33 \pm 12,23$ anni, e dei quai il 60,7% rappresentato da donne. In funzione del BMI 262 soggetti (24,9%) sono stati classificati come classe I (lieve), 254 (24,1%) di classe II (moderata) e 536 individui (51%) come obesi di classe III (severa).

Escludendo l'obesità, solo 415 partecipanti (39,4%) non presentavano altre patologie croniche; il 39,82% soffriva di ipertensione arteriosa, il 22,53% di diabete, il 22,15% di artropatia e il 4,47% di cardiopatia ischemica.

La classe di obesità influenzava tutti i parametri cardiorespiratori misurati al CPET ($p < 0,01$) [tabella V]. In particolare, il VO_2max relativo ($\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) misurato diminuiva con l'aumentare del BMI: $19,89 \pm 5,86$, $19,47 \pm 4,54$ e $17,66 \pm 3,58$, rispettivamente per la classe I, II e III ($p < 0,01$). Invece, se espresso come valore assoluto ($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1}$) risulta più elevato nei pazienti con BMI maggiore.

Il VO_2 in percentuale del predetto è risultato statisticamente più basso per i soggetti affetti da obesità di classe I, rispetto a quelli di classe II e III ($p < 0,01$).

Tabella V**Caratteristiche descrittive del campione**

	Totale (n = 1052)	Classe I (n = 262)	Classe II (n = 254)	Classe III (n = 536)
Maschi	413	147	84	182
Femmine	639	115	170	354
Età	48,33 ± 12,23	52,46 ± 12,96	50,16 ± 10,80	45,44 ± 11,76
Altezza (cm)	167,23 ± 9,63	169,22 ± 9,39	166,29 ± 9,39	166,71 ± 9,74
Peso (kg)	114,42 ± 23,79	93,04 ± 10,86	103,93 ± 11,67	129,84 ± 21,81
BMI	40,83 ± 7,23	32,40 ± 1,45	37,50 ± 1,39	46,53 ± 5,31
BALL ST Physical Activity Scale (%)				
Non riportata	128	64	27	37
1	546	88	139	319
2,5	57	14	15	28
4	256	67	56	133
5	65	29	17	19
Fumatori (%)	117 (11,12%)	26 (9,92%)	23 (10,23%)	68 (12,68%)
Cardiopatía ischemica	47 (4,47%)	25 (9,54%)	15 (5,9%)	7 (1,3%)
Ipertensione	419 (39,82%)	79 (30,15%)	109 (42,91%)	231 (43,09%)
Diabete	237 (22,53%)	49 (18,7%)	61 (24,01%)	127 (23,69%)
Artropatia	233 (22,15%)	21 (8,01%)	64 (25,19%)	148 (27,61%)
HRmax (bpm)	151,25 ± 24,37	141,99 ± 29,24	152,45 ± 23,25	155,18 ± 20,88
HRmax predetto (%)	87,24 ± 11,36	83,74 ± 13,75	89,03 ± 11,52	88,08 ± 9,52
RER massimo	1,21 ± 0,09	1,24 ± 0,11	1,22 ± 0,08	1,20 ± 0,07
VO₂max relativo [ml*min⁻¹*kg⁻¹]	18,65 ± 4,59	19,89 ± 5,86	19,47 ± 4,54	17,66 ± 3,58
VO₂max assoluto [ml*min⁻¹]	2123,43 ± 620,23*	1863,20 ± 614,89	2033,86 ± 567,47	2293,07 ± 594,27
VO₂max predetto (%)	97,42 ± 21,07	89,14 ± 25,01	100,60 ± 21,4*	99,99 ± 17,41
OUES	2242,00 ± 663,01	1876,68 ± 597,86	2118,34 ± 574,84	2479,18 ± 635,56

Risultati analisi statistica per la popolazione totale, maschi e femmine

La tabella VI mostra i valori della CRF e di OUES stimati dalle differenti equazioni e li confronta con i valori della CRF misurati al CPET per maschi, femmine e per l'intero campione.

La eCRF per tutte le equazioni era correlata alla mCRF (p-value < 0,01) sia per l'intera popolazione, sia quando divisa per genere.

All'interno dell'intera popolazione, considerando solo le equazioni che stimano VO_2max , il range di valori di R^2 è tra 0,069 – 0,298, mentre l'errore standard del valore stimato (SEE) varia tra 5,54 e 3,85 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. Invece, l'equazione di Sun ha un R^2 che misura 0,49, con un errore standard di 0,474.

Il SEE varia tra 4.61 - 5.18 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ per gli uomini, e tra 3.10 – 4.04 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ per le donne. Inoltre, c'è una netta divisione per il valore di R^2 e SEE tra le equazioni che includono il livello di attività fisica e quelle che non lo includono.

Analisi della popolazione suddivisa per classe di obesità

La tabella VII compara i valori di VO_2max e di OUES stimati con quelli misurati direttamente al CPET suddividendo il campione nelle tre differenti classi di obesità. La eCRF era correlata mCRF (p-value < 0,01) per 9 su 10 equazioni nella classe I, mentre per tutte le equazioni nelle due classi successive.

Il valore di R^2 per equazioni di Jang e Cáceres in tutte e tre le classi è notevolmente inferiore rispetto a quello delle altre equazioni. Escludendo queste due equazioni il range dei valori di R^2 è tra 0.103 – 0.293, 0.157 – 0.208 e 0.296 – 0.346 rispettivamente per le classi I, II e III. L'intervallo dei valori dell'errore standard varia tra 5,11 – 7,62 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ per la classe I, tra 4,05 – 4,49 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ per la classe II e tra 2,89 – 3,35 $\text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ per la classe 3.

Analisi della popolazione suddivisa per classe di età

Un riassunto dei risultati delle equazioni predittive in funzione dell'età dei pazienti, suddivisi in tre terzili in base al 33esimo e 66esimo percentile, è presentato nella tabella VIII. All'interno di ciascun gruppo, la eCRF di tutte le equazioni era correlata al valore della CRF misurato direttamente (p < 0,05), ad eccezione dell'equazione di Cáceres nella classe più anziana. Il range del valore di

R^2 era tra 0,180 – 0,314 per la classe più giovane, 0,111 – 0,256 per la classe di età intermedia e 0,089 – 1,97 (escludendo Cáceres) per la classe più anziana. Il valore di SEE non cambia particolarmente in funzione dell'età, oscillando tra 3,55 e 4,04 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$.

Analisi della popolazione suddivisa per classi di fitness

La tabella IX riepiloga la eCRF delle differenti equazioni suddividendo la popolazione in classi di fitness sulla base dei tre terzili con riferimento al 33esimo e 66esimo percentile. Nella classe con il livello di fitness minore nessun valore stimato del VO_2max è correlato in maniera statisticamente significativa al VO_2max misurato. Il valore di R^2 per la classe di fitness sia bassa che media è molto vicino allo zero, compreso tra 0 – 0,01 e 0,002 - 0,028 rispettivamente, mentre per la classe alta oscilla tra 0,146 e 0,320.

La tabella X presenta la percentuale di soggetti correttamente e incorrettamente suddivisi nelle tre classi di fitness utilizzando le equazioni predittive.

L'equazione di Jang sovrastima sempre il valore di VO_2max e classifica tutti i pazienti nella classe più alta. Invece, le altre equazioni in media classificano correttamente il 49% dei soggetti, sovrastimano la classe del 28% degli individui e classificano il 23% dei soggetti in una classe inferiore.

Nella figura 3 sono riportati i grafici di Bland-Altman per tutte le 11 equazioni. Mentre la relazione tra eCRF e mCRF direttamente è rappresentata con dei grafici a dispersione nella figura 4.

Tabella VI

Comparazione tra CRF stimato e CRF misurato direttamente per tutto il campione, per i maschi e per le femmine.

	Totale (n = 1052)			Maschi (n = 413)			Femmine (n = 639)		
VO₂max misurato	18,65 ± 4,59			19,44 ± 5,23			18,14 ± 4,05		
	Media ± DS	R ²	SEE	Media ± DS	R ²	SEE	Media ± DS	R ²	SEE
Non inclusa la misura dell'attività fisica									
Jang et al. 2012 (Model 1)	35,89 ± 7,32	0,069	4,43	44,28 ± 3,16*	0,046	5,11	30,47 ± 2,61	0,242	3,53
Baynard et al. 2016 (BMI)	20,85 ± 8,48	0,211	4,08	24,86 ± 7,29	0,114	4,93	14,62 ± 6,41	0,363	3,24
Myers et al. 2017	20,76 ± 7,64	0,215	4,07	25,54 ± 7,54	0,106	4,95	17,67 ± 5,92	0,364	3,23
de Souza et al. 2018	17,32 ± 8,04	0,218	4,06	22,26 ± 8,09	0,105	4,95	14,12 ± 6,18	0,377	3,20
Inclusa la misura dell'attività fisica									
Jackson et al. 1990 (BMI)	15,62 ± 10,04	0,283	3,89	21,30 ± 9,05	0,219	4,63	11,94 ± 8,87	0,352	3,26
Whaley et al. 1995 (BMI)	22,33 ± 7,40	0,295	3,86	26,80 ± 6,55	0,225	4,61	19,44 ± 6,42	0,386	3,18
Matthews et al. 1999	22,05 ± 8,24	0,281	3,89	26,02 ± 8,30	0,193	4,70	19,48 ± 7,11	0,363	3,24
Jurca et al. 2005 (NASA)	20,89 ± 7,18	0,278	3,90	26,11 ± 5,92	0,214	4,64	17,52 ± 5,76	0,414	3,10
Wier et al. 2006 (BMI)	17,49 ± 8,05	0,298	3,85	21,88 ± 7,32	0,217	4,63	14,65 ± 7,19	0,384	3,18
Cáceres et al. 2012 (9 Level)	20,66 ± 5,99	0,146	5,54	22,10 ± 7,71	0,019	5,18	19,73 ± 4,32	0,006	4,04
OUES misurato	2,242 ± 0,663			2,512 ± 0,781			2,067 ± 0,502		
Sun et al.	2,260 ± 0,686	0,49	0,474	2,767 ± 0,592	0,443	0,583	1,932 ± 0,524	0,463	0,368

Tabella VII

Comparazione tra CRF stimato e CRF misurato direttamente per le classi di obesità 1, 2 e 3.

	Classe I (n = 262)			Classe II (n = 254)			Classe III (n = 536)		
VO₂max misurato	19,89 ± 5,86			19,47 ± 4,54			17,66 ± 3,58		
	Media ± DS	R ²	SEE	Media ± DS	R ²	SEE	Media ± DS	R ²	SEE
Non inclusa la misura dell'attività fisica									
Jang et al. 2012 (Model 1)	41,30 ± 6,73*	0,002	6,74	36,30 ± 6,38	0,028	4,49	33,05 ± 6,43	0,122	3,35
Baynard et al. 2016 (BMI)	25,55 ± 7,10	0,105	5,83	23,98 ± 6,42	0,157	4,18	17,07 ± 8,21	0,313	2,97
Myers et al. 2017	27,43 ± 6,36	0,103	6,04	22,13 ± 5,49	0,173	4,14	16,85 ± 6,53	0,296	3,01
de Souza et al. 2018	25,29 ± 6,04	0,117	5,69	19,21 ± 5,16	0,182	4,12	12,52 ± 6,38	0,317	2,96
Inclusa la misura dell'attività fisica									
Jackson et al. 1990 (BMI)	23,01 ± 8,96	0,279	7,62	16,63 ± 8,08	0,186	4,11	11,52 ± 9,16	0,309	2,98
Whaley et al. 1995 (BMI)	27,74 ± 6,74	0,285	5,71	23,12 ± 5,89	0,193	4,09	19,30 ± 6,72	0,331	2,93
Matthews et al. 1999	28,54 ± 7,39	0,265	6,35	23,33 ± 6,40	0,208	4,05	18,26 ± 7,18	0,297	3,00
Jurca et al. 2005 (NASA)	26,43 ± 6,35	0,219	5,62	21,58 ± 5,63	0,198	4,08	17,86 ± 6,49	0,346	2,89
Wier et al. 2006 (BMI)	23,74 ± 7,07	0,293	5,95	18,46 ± 6,20	0,201	4,07	13,98 ± 7,27	0,336	2,92
Cáceres et al. 2012 (9 Level)	25,84 ± 5,23	0,049	5,11	22,09 ± 3,92	0,152	4,19	17,45 ± 5,06	0,157	3,29
OUES misurato	1,877 ± 0,644			2,118 ± 0,575			2,479 ± 0,635		
Sun et al.	2,098 ± 0,644	0,315	0,534	2,061 ± 0,610	0,418	0,439	2,434 ± 0,696	0,559	0,422

Tabella VIII

Comparazione tra CRF stimato e CRF misurato direttamente per il campione suddiviso in funzione dell'età.

	Età 1 (< 44,19) (n = 351)			Età 2 (44,19 – 54,26) (n = 350)			Età 3 (> 54,26) (n = 345)		
VO₂max misurato	20,56 ± 4,30			18,93 ± 4,25			16,52 ± 4,29		
	Media ± DS	R²	SEE	Media ± DS	R²	SEE	Media ± DS	R²	SEE
Non inclusa la misura dell'attività fisica									
Jang et al. 2012 (Model 1)	35,08 ± 7,07	0,180	3,90	35,85 ± 6,78	0,123	3,98	37,60 ± 7,73	0,089	4,10
Baynard et al. 2016 (BMI)	20,62 ± 8,55	0,314	3,57	17,27 ± 7,91	0,212	3,78	17,95 ± 8,46	0,126	4,02
Myers et al. 2017	23,48 ± 7,62	0,286	3,64	19,32 ± 7,08	0,188	3,84	19,42 ± 7,53	0,116	4,04
de Souza et al. 2018	19,55 ± 8,10	0,320	3,55	15,92 ± 7,59	0,209	3,78	16,41 ± 8,00	0,121	4,03
Inclusa la misura dell'attività fisica									
Jackson et al. 1990 (BMI)	19,39 ± 9,83	0,292	3,63	14,33 ± 9,48	0,256	3,67	13,09 ± 9,76	0,198	3,85
Whaley et al. 1995 (BMI)	25,54 ± 7,07	0,288	3,64	21,42 ± 6,81	0,249	3,69	20,02 ± 7,23	0,208	3,83
Matthews et al. 1999	24,64 ± 7,94	0,300	3,60	21,56 ± 7,99	0,250	3,69	19,98 ± 8,14	0,193	3,86
Jurca et al. 2005 (NASA)	24,10 ± 6,86	0,302	3,60	19,75 ± 6,53	0,235	3,72	18,80 ± 7,07	0,173	3,91
Wier et al. 2006 (BMI)	21,09 ± 7,70	0,302	3,60	16,42 ± 7,49	0,252	3,68	14,96 ± 7,73	0,197	3,85
Cáceres et al. 2012 (9 Level)	23,16 ± 6,36	0,204	3,84	19,78 ± 5,52	0,111	4,01	19,04 ± 5,24*	0,022	4,25
OUES misurato	2,536 ± 0,603			2,281 ± 0,635			1,914 ± 0,598		
Sun et al.	2,734 ± 0,585	0,432	0,455	2,179 ± 0,592	0,464	0,465	1,872 ± 0,582	0,338	0,487

Tabella IX

Comparazione tra CRF stimato e CRF misurato direttamente per il campione suddiviso nelle tre classi di fitness.

I soggetti nella classe bassa hanno una CRF inferiore a $16,90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, nella classe media compresa tra $16,90 - 20,30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$, nella classe alta maggiore di $20,30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$.

	CRF misurata bassa (n = 352)			CRF misurata media (n = 349)			CRF misurata alta (n = 351)		
VO₂max misurato	13,84 ± 2,22			18,55 ± 0,97			23,59 ± 3,11		
	Media ± DS	R ²	SEE	Media ± DS	R ²	SEE	Media ± DS	R ²	SEE
Non inclusa la misura dell'attività fisica									
Jang et al. 2012 (Model 1)	34,34 ± 7,73*	0,010	2,21	34,97 ± 6,66*	0,002	0,968	38,36 ± 6,89	0,146	2,87
Baynard et al. 2016 (BMI)	15,14 ± 9,03*	0,000	2,22	17,35 ± 6,74	0,025	0,957	23,43 ± 6,98	0,282	2,64
Myers et al. 2017	17,62 ± 8,03*	0,001	2,22	19,58 ± 6,30	0,019	0,960	25,08 ± 6,41	0,287	2,63
de Souza et al. 2018	14,03 ± 8,60*	0,000	2,22	15,96 ± 6,51	0,026	0,955	21,96 ± 6,59	0,311	2,58
Inclusa la misura dell'attività fisica									
Jackson et al. 1990 (BMI)	10,31 ± 9,04*	0,004	2,22	14,78 ± 8,54	0,025	0,957	21,77 ± 9,00	0,278	2,65
Whaley et al. 1995 (BMI)	18,19 ± 6,79*	0,007	2,21	21,82 ± 6,15	0,019	0,959	26,98 ± 6,43	0,259	2,68
Matthews et al. 1999	17,87 ± 7,65*	0,006	2,22	21,27 ± 7,04	0,028	0,955	27,01 ± 7,27	0,320	2,57
Jurca et al. 2005 (NASA)	17,07 ± 6,91*	0,002	2,22	20,23 ± 5,85	0,018	0,961	25,38 ± 6,13	0,277	2,65
Wier et al. 2006 (BMI)	13,04 ± 7,41*	0,005	2,21	16,84 ± 6,72	0,026	0,957	22,60 ± 6,95	0,282	2,64
Cáceres et al. 2012 (9 Level)	18,76 ± 6,19*	0,000	2,22	19,61 ± 5,76	0,021	0,959	23,59 ± 5,53	0,171	2,83
OUES misurato	1,76 ± 0,5555			2,368 ± 0,541			2,600 ± 0,584		
Sun et al.	1,99 ± 0,627	0,319	0,459	2,30 ± 0,670	0,517	0,377	2,494 ± 0,666	0,515	0,407

Tabella X

Percentuali di partecipanti ripartiti nelle tre classi di fitness in funzione del valore della CRF misurata e stimata.

I partecipanti erano classificati come “bassa CRF” se il valore era inferiore al 33esimo percentile, “media CRF” se compreso tra il 33esimo e 66esimo, “alta CRF” se maggiore del 66esimo percentile. Le classificazioni corrette secondo il valore della eCRF sono evidenziate in grassetto.

	CRF misurata bassa (n = 352)			CRF misurata media (n = 349)			CRF misurata alta (n = 351)		
	eCRF bassa	eCRF media	eCRF alta	eCRF bassa	eCRF media	eCRF alta	eCRF bassa	eCRF media	eCRF alta
Non inclusa la misura dell'attività fisica									
Jang et al. 2012 (Model 1)	0	0	100	0	0	100	0	0	100
Baynard et al. 2016 (BMI)	60	10	30	51	18	31	16	19	65
Myers et al. 2017	48	18	34	36	21	43	8	14	78
de Souza et al. 2018	65	9	26	57	19	24	22	22	56
Inclusa la misura dell'attività fisica									
Jackson et al. 1990 (BMI)	75	11	14	60	15	25	32	11	57
Whaley et al. 1995 (BMI)	46	14	40	23	19	58	6	8	86
Matthews et al. 1999	50	13	37	30	16	54	8	11	81
Jurca et al. 2005 (NASA)	53	13	34	28	24	48	7	14	79
Wier et al. 2006 (BMI)	69	13	18	50	21	29	21	18	61
Cáceres et al. 2012 (9 Level)	36	26	38	24	33	43	7	17	76

eCRF = fitness cardiorespiratoria stimata

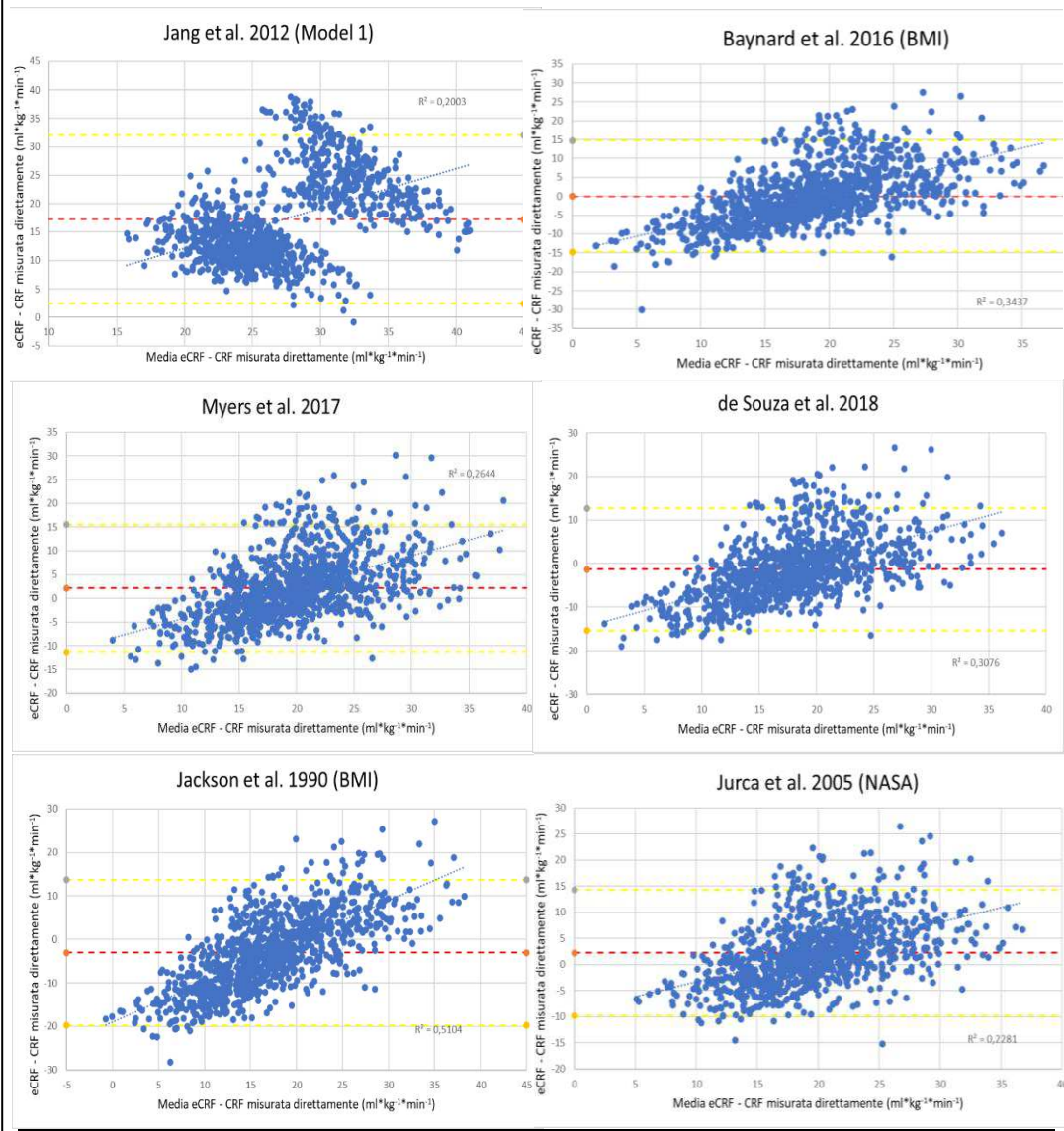
Figura 3

Bland-Altman Plots

Grafici di Bland-Altman per ogni equazione utilizzando dati da tutto il campione.

Sull'asse delle ordinate sono riportate le differenze tra la CRF stimata e la CRF misurata, sull'asse delle ascisse la media aritmetica delle due misure.

Le linee gialle tratteggiate rappresentano i limiti dell'intervallo di confidenza (media $\pm 1,96$ *deviazione standard), mentre la linea rossa la media delle differenze tra eCRF e CRF misurata direttamente.



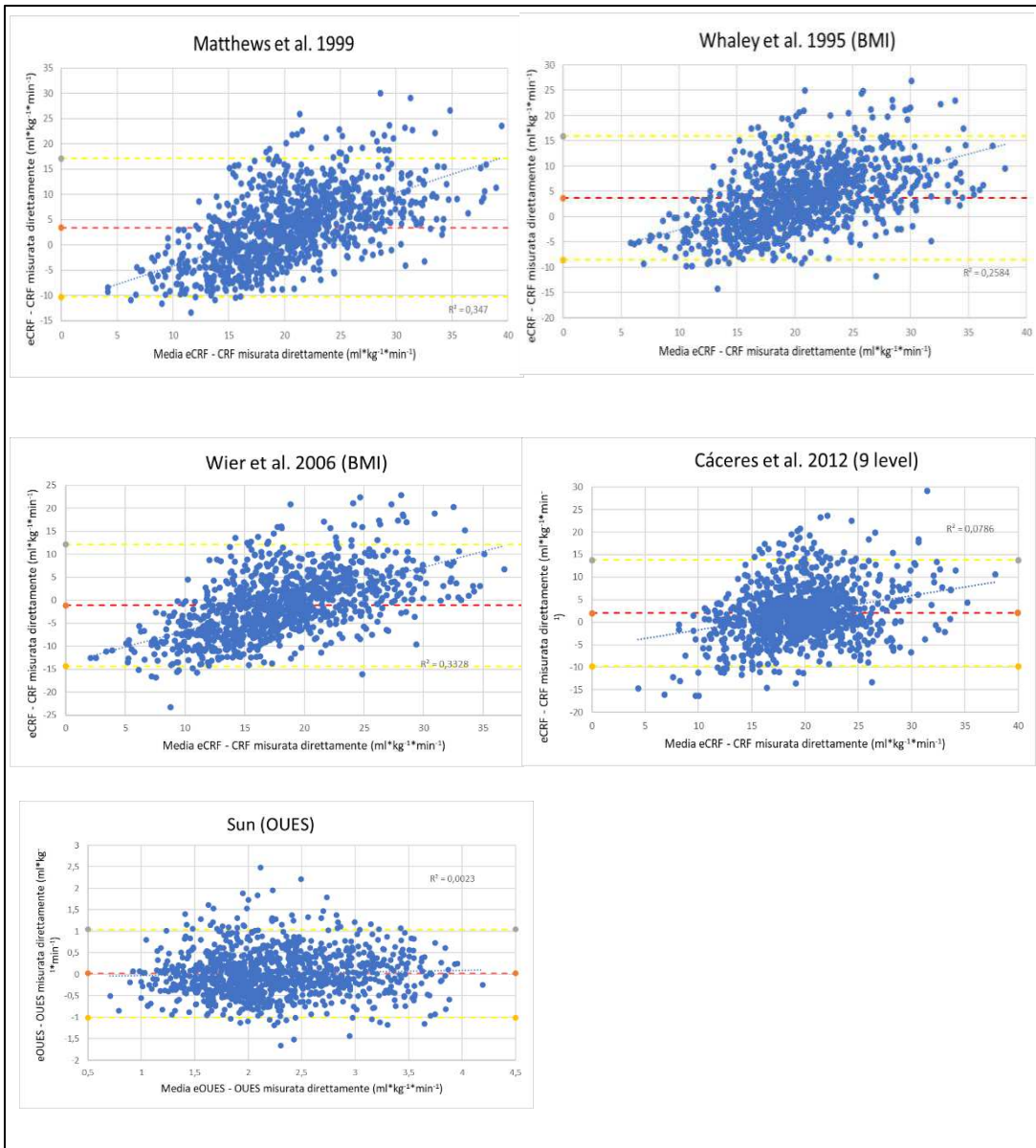
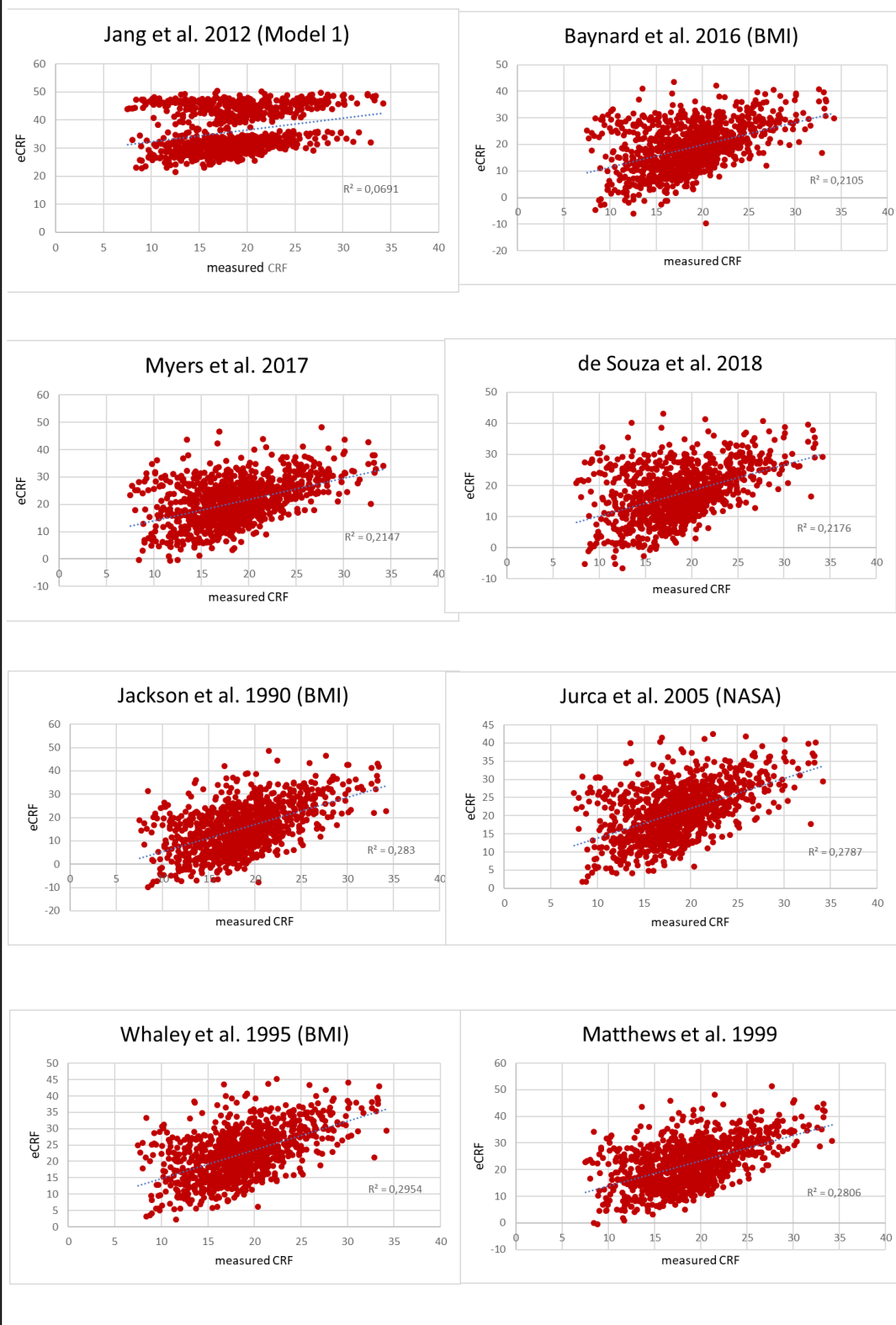
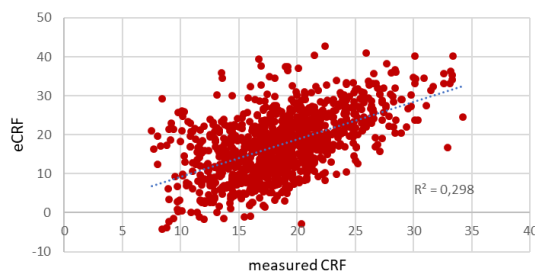


Figura 4

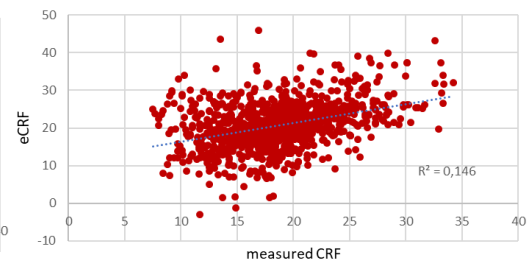
Grafici a dispersione che confrontano il valore della CRF stimato con il valore misurato direttamente.



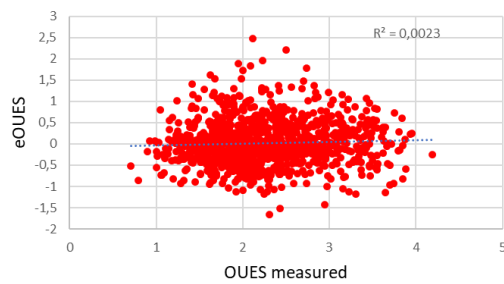
Wier et al. 2006 (BMI)



Cáceres et al. 2019 (9 level)



Sun (OUES)



eCRF = VO_2 max stimato; measured CRF = VO_2 max misurato con il CPET;
eOUES = OUES stimato; measured OUES = OUES misurato con il CPET.

DISCUSSIONE

Recenti dichiarazioni scientifiche suggeriscono che la CRF dovrebbe essere un parametro misurato regolarmente nell'ambito clinico [12, 17]. Il CPET è il metodo più preciso e oggettivo per valutare questo parametro, però necessita di una strumentazione sofisticata e di un operatore qualificato. In virtù dell'alta prevalenza dell'obesità risulta difficile eseguirlo per ogni paziente; di conseguenza, la CRF è più frequentemente stimata con equazioni non basate sull'esercizio.

Per quanto sia ragionevole stimare la $VO_2\text{max}$, queste equazioni dovrebbero essere popolazione-specifica per valutare le peculiarità di ciascuna popolazione, incluse le caratteristiche fisiche [43]. Altezza e peso sono misure incluse in tutte le equazioni; però, in nessuna di queste sono tenute in considerazione le alterazioni causate da un eccesso di peso, come una ridotta efficienza meccanica o l'aumento del consumo di ossigeno a riposo [37, 40]. Inoltre, in nessuna delle pubblicazioni che determinano l'accuratezza della eCRF stimata attraverso equazioni predittive non basate sull'esercizio viene valutata una popolazione di soggetti obesi [12, 30, 138, 139]. Pertanto, sono presenti poche evidenze riguardanti l'influenza dell'obesità sull'errore nella stima del valore di $VO_2\text{max}$.

Essere in grado di stimare un valore preciso della CRF all'interno di una popolazione obesa permetterebbe di usare questo parametro in maniera sicura negli algoritmi della stratificazione del rischio e per la prescrizione dell'esercizio. Inoltre, per migliorare l'interpretazione dei test cardiopolmonari da sforzo servono dei valori di riferimento, che potrebbero basarsi su equazioni popolazione-specifica.

L'obiettivo dello studio è valutare l'accuratezza delle equazioni di predizione della CRF non basate su un test da sforzo comparandole con il valore della mCRF tramite il CPET in una popolazione di pazienti con obesità.

Risultati principali

- ⇒ Per tutte le equazioni i valori di correlazione ed errore standard sono peggiori in questo studio, che include una popolazione affetta da patologie croniche, rispetto alle pubblicazioni originali, fondate su campioni di soggetti sani;
- ⇒ I soggetti con un livello di fitness scarso, associato ad un alto rischio di malattia e mortalità, presentano un correlazione quasi nulla tra la CRF stimata e la CRF misurata;
- ⇒ I valori stimati per la popolazione con il maggior grado di obesità presentano un livello di correlazione migliore ed un errore standard inferiore.

Confronto tra risultati e dati della letteratura

Valutando la popolazione totale tutte le equazioni risultano essere significativamente correlate alla mCRF; comunque, sono state osservate differenze nei valori di correlazione ed errore standard. In particolare, le equazioni che includevano la misura dell'attività fisica stimavano valori di eCRF maggiormente correlati al valore direttamente misurato e con un errore standard (SEE) inferiore. Questa evidenza è abbastanza logica, considerando che l'attività fisica è il principale fattore modificabile che contribuisce ai cambiamenti della CRF [12, 140, 141].

Invece, tutti i valori di correlazione osservati in questo studio sono minori rispetto a quelli pubblicati negli studi originali [126, 128 – 137] e a studi successivi [30, 142], i quali sono stati svolti su un campione di popolazione sana e con dei livelli medi della CRF maggiori, a dimostrazione di quanto queste equazioni siano meno affidabili in popolazioni con patologie croniche come l'obesità.

L'accuratezza delle equazioni variava quando l'analisi veniva svolta su sottoclassi differenti. In linea con gli studi pubblicati precedentemente [30], la correlazione tende ad essere minore per gli individui più anziani o con un livello di fitness inferiore. Nello specifico, i soggetti con un livello di fitness medio o basso, cioè con un valore della CRF ridotto ($<20,30 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), associato ad un alto rischio di mortalità e malattia [12, 14], presentano una correlazione quasi nulla tra il valore

di VO₂ stimato e VO₂ misurato; di conseguenza, le equazioni non sono in grado di predire in maniera affidabile la reale CRF. Questa evidenza è abbastanza preoccupante in virtù del fatto che tali individui sono associati ad un maggior rischio di malattia; pertanto, potrebbero trarre un maggior beneficio dalla conoscenza del loro livello di CRF rispetto alla popolazione apparentemente sana. Inoltre, il dato suggerisce come sia importante misurare la CRF in questi pazienti ove possibile.

Invece, nella popolazione con un maggior grado di obesità i valori stimati presentano un livello di correlazione migliore ed un errore standard inferiore, in contrasto con i dati ottenuti da pubblicazioni passate [43]. Questo risultato è abbastanza inaspettato, considerando che nessuna delle equazioni studiate è stata creata e validata in una coorte di pazienti con obesità. Una possibile spiegazione è che i soggetti del campione con un livello di obesità di classe 3 avevano un'età inferiore ai soggetti di classe 1 (rispettivamente $45,44 \pm 11,76$, e $52,46 \pm 12,96$). Di conseguenza, la migliore correlazione tra il valore stimato e quello misurato nei soggetti con un BMI maggiore potrebbe essere determinata dalla classe di età, piuttosto che dalla classe di obesità. Inoltre, nelle pubblicazioni passate sono stati inclusi pazienti affetti da gradi lievi di obesità, a differenza di questo studio che ha valutato principalmente soggetti con obesità severa.

Utilizzo del valore stimato in ambito clinico

Per alcune equazioni predittive la differenza media tra eCRF e mCRF era minima ($< 1,5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$), suggerendo che queste potrebbero identificare ragionevolmente valori medi all'interno di una popolazione. Le equazioni predittive che stimano in maniera precisa la media di un valore all'interno di un gruppo possono essere utili nell'ambito della ricerca. Invece, in ambito clinico è più importante una stima accurata dei valori individuali, così da poter interpretare al meglio il test con valori di riferimento patologia-specifici, stimare il rischio clinico del singolo soggetto e prescrivere l'esercizio fisico personalizzato sulla base delle caratteristiche del paziente. Perciò, errori nella stima della CRF possono portare a conseguenze importanti.

All'interno della popolazione totale il range dell'errore standard dei valori stimati (SEE) era tra 3,85 – 5,54 ml*kg⁻¹*min⁻¹, equivalenti a 1,1 – 1,16 METs.

Studi longitudinali hanno evidenziato che l'incremento di un MET riduce significativamente il rischio di mortalità [12, 14]; di conseguenza, un errore maggiore di un MET nella stima della CRF può avere un impatto importante nella stratificazione del rischio. Infatti, quando i partecipanti sono stati ordinati nelle varie classi di fitness in funzione della loro eCRF, c'è stato un certo grado di errore. I soggetti di classe media e bassa sono classificati correttamente solo nel 20,7% e 55% dei casi rispettivamente, mentre circa il 40% viene collocato in una categoria di fitness superiore.

Tutto ciò evidenzia la necessità di avere equazioni predittive più accurate per una popolazione di soggetti con obesità, per utilizzare la eCRF in ambito clinico, migliorando la stratificazione del rischio, l'interpretazione dei test cardiopolmonari e la prescrizione dell'esercizio.

Il peggioramento dei valori di correlazione ed errore standard misurato in questo studio rispetto alle pubblicazioni originali, sottolinea l'importanza di creare delle equazioni usando anche coorti di pazienti affetti da patologie croniche e con livelli di fitness scarsi. Patologie come ipertensione e diabete sono fortemente associate a bassi livelli di CRF [146, 147, 148]; nonostante ciò, sono incluse come variabili solo nell'equazione di Cáceres (9 livelli), la quale presenta un livello di correlazione tra i più bassi. Di conseguenza, per poter sviluppare equazioni più precise in futuro sono necessari ulteriori studi, così da comprendere meglio l'influenza di queste patologie sulla fitness cardiorespiratoria ed includerle nelle equazioni che stimano questo valore.

Stima dell'OUES in soggetti con bassi valori della CRF

L'equazione di Sun nei pazienti con un livello di fitness basso ha una correlazione di gran lunga maggiore rispetto alle altre equazioni che predicono il VO₂max; pertanto, potrebbe essere considerato l'utilizzo dell'OUES per valutare la fitness cardiorespiratoria in pazienti con capacità aerobica ridotta. Diversi studi hanno evidenziato l'utilità di misurare l'OUES, al posto del VO₂max, come indicatore della

fitness cardiorespiratoria in individui incapaci a svolgere un esercizio massimale [115, 143, 144, 145]; però, ci sono scarse evidenze che riguardano l'affidabilità della sua stima tramite equazioni predittive non basate sull'esercizio. Di conseguenza, sono necessari ulteriori studi svolti in coorti differenti per confermare questa ipotesi.

LIMITAZIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Questo studio ha incluso soggetti che hanno svolto il CPET sia con un cicloergometro, che con un tapis roulant. Il valore della CRF di un individuo può variare in funzione dell'ergometro utilizzato per la misura; nello specifico, il cicloergometro coinvolge meno massa muscolare ed il $VO_2\text{max}$ misurato è in media il 7-18% minore che con il tapis roulant [68, 117, 118]. Pertanto, la differenza tra i due ergometri potrebbe avere influenzato la relazione tra eCRF e mCRF. Inoltre, anche la conversione del livello di attività fisica tra scale differenti potrebbe aver aumentato l'errore associato ad alcune equazioni.

Un'altra limitazione di questo studio è che il campione selezionato è maggiormente rappresentativo di un grado estremo di obesità (BMI medio 40,83); di conseguenza, gli studi futuri dovrebbero includere campioni più omogenei ed aggiustare i risultati per l'età. Inoltre, manca la misura della circonferenza addominale dei soggetti, indicatore della distribuzione del grasso corporeo e del rischio di salute associato all'obesità viscerale [125].

Infine, l'impatto delle varie comorbidità sulla valore della CRF dovrebbe essere indagato da studi clinici futuri, al fine di sviluppare delle equazioni specifiche che includano queste variabili.

CONCLUSIONI

Considerando la popolazione nella sua totalità, tutti i valori della CRF stimati attraverso le equazioni predittive non basate sull'esercizio sono correlati in maniera statisticamente significativa al valore della mCRF, con differenze tra le varie equazioni.

Rispetto ai valori presenti in letteratura, in questo studio la misura del livello di correlazione è minore e l'errore standard è maggiore, a dimostrazione del fatto che queste equazioni sono meno affidabili in una popolazione con obesità, rispetto ad una popolazione di individui sani.

L'accuratezza del valore della eCRF varia notevolmente in relazione a quale sottoclasse viene analizzata. In contrasto con i dati della letteratura, il grado di obesità non aumenta l'errore della stima di $VO_2\text{max}$; al contrario, la misura dell'errore standard diminuisce nelle classi con un livello di obesità maggiore. In questo studio sono valutati soggetti con obesità severa, a differenza delle pubblicazioni passate che includevano pazienti affetti da gradi minori di obesità [43]; inoltre, c'è una differenza di età significativa tra le varie classi di obesità. Pertanto, l'influenza dell'obesità sull'errore associato al valore della eCRF dovrebbe essere studiata ulteriormente valutando un campione più omogeneo ed aggiustando i risultati per l'età.

Per gli individui con misure della fitness cardiorespiratoria ridotte, associate ad un alto rischio di mortalità e malattia, la correlazione tra eCRF e mCRF è praticamente nulla per quasi tutte le equazioni, ad esclusione dell'equazione che stima il valore di OUES. Di conseguenza, sono necessari ulteriori studi per sviluppare equazioni più affidabili in soggetti con una scarsa capacità aerobica e per un possibile uso della OUES stimata come parametro nella valutazione della fitness cardiorespiratoria.

Comunque, alcune equazioni sono in grado di predire in maniera abbastanza accurata il valore medio della CRF all'interno di una popolazione, nonostante nessuna di queste sia in grado di classificare correttamente i partecipanti nelle differenti classi di fitness.

In conclusione, attualmente non esiste un'equazione predittiva affidabile per una popolazione di soggetti con obesità; pertanto, sono necessari ulteriori studi per sviluppare un'equazione specifica che stimi la CRF in questa popolazione.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Obesity and overweight [Internet]. Who.int. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
- [2] Obesity Prevention Source [Internet]. Health Risks. Disponibile all'indirizzo: <https://www.hsph.harvard.edu/obesity-prevention-source/obesity-consequences/health-effects/>.
- [3] Donfrancesco C, Profumo E, Lo Noce C, Minutoli D, Di Lonardo A, Buttari B, Vespasiano F, Vannucchi S, Galletti F, Onder G, Colivicchi F, Galeone D, Bellisario P, Palmieri L. Trends of overweight, obesity and anthropometric measurements among the adult population in Italy: The CUORE Project health examination surveys 1998, 2008, and 2018. PLoS One. 2022 Mar 1;17(3):e0264778.
- [4] World Health Organization (WHO) [Internet]. Non communicable diseases. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases>.
- [5] World Health Organization (WHO) [Internet]. Global Action Plan for the Prevention and Control of NCDs 2013-2020. Disponibile all'indirizzo: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506236>.
- [6] Eurostat - Statistics Explained [Internet]. Causes of death statistics. Disponibile all'indirizzo: https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Causes_of_death_statistics#Major_causes_of_death_in_the_EU_in_2017.
- [7] D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008 Feb 12;117(6):743-53.

- [8] Dhingra R, Vasan RS. Biomarkers in cardiovascular disease: Statistical assessment and section on key novel heart failure biomarkers. *Trends Cardiovasc Med*. 2017 Feb;27(2):123-133.
- [9] Gupta S, Rohatgi A, Ayers CR, Willis BL, Haskell WL, Khera A, Drazner MH, de Lemos JA, Berry JD. Cardiorespiratory fitness and classification of risk of cardiovascular disease mortality. *Circulation*. 2011 Apr 5;123(13):1377-83.
- [10] Exercise Physiology Core Laboratory - University of Virginia [Internet]. VO2 Max Testing. Disponibile all'indirizzo: <https://med.virginia.edu/exercise-physiology-core-laboratory/fitness-assessment-for-community-members/vo2-max-testing/>.
- [11] Han M, Qie R, Shi X, Yang Y, Lu J, Hu F, Zhang M, Zhang Z, Hu D, Zhao Y. Cardiorespiratory fitness and mortality from all causes, cardiovascular disease and cancer: dose-response meta-analysis of cohort studies. *Br J Sports Med*. 2022 Jul;56(13):733-739.
- [12] Ross R, Blair SN, Arena R, Church TS, Després JP, Franklin BA, Haskell WL, Kaminsky LA, Levine BD, Lavie CJ, Myers J, Niebauer J, Sallis R, Sawada SS, Sui X, Wisløff U; American Heart Association Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Stroke Council. 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. *Circulation*. 2016 Dec 13;134(24):e653-e699.
- [13] Green S, Askew C. $\dot{V}O_{2peak}$ is an acceptable estimate of cardiorespiratory fitness but not $\dot{V}O_{2max}$. *J Appl Physiol* (1985). 2018 Jul 1;125(1):229-232.
- [14] Imboden MT, Harber MP, Whaley MH, Finch WH, Bishop DL, Kaminsky LA. Cardiorespiratory Fitness and Mortality in Healthy Men and Women. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 6;72(19):2283-2292.

- [15] Davison K, Bircher S, Hill A, Coates AM, Howe PR, Buckley JD. Relationships between Obesity, Cardiorespiratory Fitness, and Cardiovascular Function. *J Obes.* 2010; 2010:191253.
- [16] Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002 Mar 14;346(11):793-801.
- [17] Myers J, Forman DE, Balady GJ, Franklin BA, Nelson-Worel J, Martin BJ, Herbert WG, Guazzi M, Arena R; American Heart Association Subcommittee on Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention of the Council on Clinical Cardiology, Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, and Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Supervision of exercise testing by nonphysicians: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014 Sep 16;130(12):1014-27.
- [18] Glaab T, Taube C. Practical guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. *Respir Res.* 2022 Jan;23(1):9.
- [19] Jurca R, Jackson AS, LaMonte MJ, Morrow JR Jr, Blair SN, Wareham NJ, Haskell WL, van Mechelen W, Church TS, Jakicic JM, Laukkanen R. Assessing cardiorespiratory fitness without performing exercise testing. *Am J Prev Med.* 2005 Oct;29(3):185-93.
- [20] Myers J, Kaminsky LA, Lima R, Christle JW, Ashley E, Arena R. A Reference Equation for Normal Standards for VO₂ Max: Analysis from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND Registry). *Prog Cardiovasc Dis.* 2017 Jun-Jul;60(1):21-29.
- [21] Jang TW, Park SG, Kim HR, Kim JM, Hong YS, Kim BG. Estimation of maximal oxygen uptake without exercise testing in Korean healthy adult workers. *Tohoku J Exp Med.* 2012 Aug;227(4):313-9.
- [22] Baynard T, Arena RA, Myers J, Kaminsky LA. The Role of Body Habitus in Predicting Cardiorespiratory Fitness: The FRIEND Registry. *Int J Sports Med.* 2016 Oct;37(11):863-9.

- [23] Jackson AS, Sui X, O'Connor DP, Church TS, Lee DC, Artero EG, Blair SN. Longitudinal cardiorespiratory fitness algorithms for clinical settings. *Am J Prev Med*. 2012 Nov;43(5):512-9.
- [24] Nokes N. Relationship between physical activity and aerobic fitness. *J Sports Med Phys Fitness*. 2009 Jun;49(2):136-41. PMID: 19528890.
- [25] Swift DL, Lavie CJ, Johannsen NM, Arena R, Earnest CP, O'Keefe JH, Milani RV, Blair SN, Church TS. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training in primary and secondary coronary prevention. *Circ J*. 2013;77(2):281-92.
- [26] Bouchard C, Daw EW, Rice T, Pérusse L, Gagnon J, Province MA, Leon AS, Rao DC, Skinner JS, Wilmore JH. Familial resemblance for VO₂max in the sedentary state: the HERITAGE family study. *Med Sci Sports Exerc*. 1998 Feb;30(2):252-8.
- [27] Jabbour G, Majed L. Mechanical Efficiency at Different Exercise Intensities Among Adolescent Boys With Different Body Fat Levels. *Front Physiol*. 2019 Mar 15;10:265.
- [28] Weinstein Y, Kamerman T, Berry E, Falk B. Mechanical efficiency of normal-weight prepubertal boys predisposed to obesity. *Med Sci Sports Exerc*. 2004 Apr;36(4):567-73.
- [29] Bangsbo J. Physiological factors associated with efficiency in high intensity exercise. *Sports Med*. 1996 Nov;22(5):299-305.
- [30] Peterman JE, Whaley MH, Harber MP, Fleenor BS, Imboden MT, Myers J, Arena R, Kaminsky LA. Comparison of non-exercise cardiorespiratory fitness prediction equations in apparently healthy adults. *Eur J Prev Cardiol*. 2021 Apr 10;28(2):142–148.
- [31] William U. WHO warns of worsening obesity 'epidemic' in Europe [Internet]. UN News. 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://news.un.org/en/story/2022/05/1117402>.

- [32] State of obesity 2022: Better policies for a healthier America [Internet]. tfah. Trust for America's Health; 2022. Disponibile all'indirizzo: <https://www.tfah.org/report-details/state-of-obesity-2022/>
- [33] NIH study identifies ideal body mass index [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2015. Disponibile all'indirizzo: <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/nih-study-identifies-ideal-body-mass-index>.
- [34] Berge J, Støren Ø, Hertel JK, Gjevestad E, Småstuen MC, Hjelmæsæth J. Associations between cardiorespiratory fitness and weight loss in patients with severe obesity undergoing an intensive lifestyle intervention program: retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2019 Jul 1;19(1):69.
- [35] Lippincott MF, Carlow A, Desai A, Blum A, Rodrigo M, Patibandla S, Zalos G, Smith K, Schenke WH, Csako G, Waclawiw MA, Cannon RO 3rd. Relation of endothelial function to cardiovascular risk in women with sedentary occupations and without known cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2008 Aug 1;102(3):348-52.
- [36] Sharma HB, Kailashiya J. Gender Difference in Aerobic Capacity and the Contribution by Body Composition and Haemoglobin Concentration: A Study in Young Indian National Hockey Players. *J Clin Diagn Res*. 2016 Nov;10(11):CC09-CC13.
- [37] Jabbour G, Iancu HD. Mechanical efficiency improvement in relation to metabolic changes in sedentary obese adults. *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2015 Oct 5;1(1):e000044.
- [38] Berry MJ, Storsteen JA, Woodard CM. Effects of body mass on exercise efficiency and VO₂ during steady-state cycling. *Med Sci Sports Exerc*. 1993 Sep;25(9):1031-7.
- [39] Lafortuna CL, Proietti M, Agosti F, Sartorio A. The energy cost of cycling in young obese women. *Eur J Appl Physiol*. 2006 May;97(1):16-25.

- [40] Ekelund U, Franks PW, Wareham NJ, Aman J. Oxygen uptakes adjusted for body composition in normal-weight and obese adolescents. *Obes Res*. 2004 Mar;12(3):513-20. doi: 10.1038/oby.2004.58. PMID: 15044669.
- [41] Gondoni LA, Titon AM, Nibbio F, Augello G, Caetani G, Liuzzi A. Heart rate behavior during an exercise stress test in obese patients. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2009 Mar;19(3):170-6.
- [42] Fornitano LD, Godoy MF. Exercise testing in individuals with morbid obesity. *Obes Surg*. 2010 May;20(5):583-8.
- [43] de Souza E Silva CG, Franklin BA, de Araújo CG. Influence of central obesity in estimating maximal oxygen uptake. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016 Nov 1;71(11):629-634.
- [44] Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res*. 2015 Mar 13;116(6):991-1006.
- [45] Garrison RJ, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Incidence and precursors of hypertension in young adults: the Framingham Offspring Study. *Prev Med*. 1987 Mar;16(2):235-51.
- [46] Klein S, Gastaldelli A, Yki-Järvinen H, Scherer PE. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab*. 2022 Jan 4;34(1):11-20.
- [47] Schneider K. Diabetes: How obesity is related to diabetes [Internet]. Cleveland Clinic. 2021. Disponibile all'indirizzo: <https://health.clevelandclinic.org/diabetes-the-connection-between-obesity-and-diabetes/>
- [48] Yen F-S, Wei JC-C, Chiu L-T, Hsu C-C, Hwu C-M. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease development. *J Transl Med*. 2022 Jan;20(1):9.
- [49] Gonzales TI, Westgate K, Strain T, Hollidge S, Jeon J, Christensen DL, Jensen J, Wareham NJ, Brage S. Cardiorespiratory fitness assessment using risk-stratified

exercise testing and dose-response relationships with disease outcomes. *Sci Rep*. 2021 Jul 28;11(1):15315.

[50] Tvetter AT, Dagfinrud H, Moseng T, Holm I. Health-related physical fitness measures: reference values and reference equations for use in clinical practice. *Arch Phys Med Rehabil*. 2014 Jul;95(7):1366-73.

[51] Niemi GM, Rewane A, Algotar AM. Exercise and Fitness Effect On Obesity. [Updated 2022 Jun 5]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539893/>

[52] Rippe JM, Hess S. The role of physical activity in the prevention and management of obesity. *J Am Diet Assoc*. 1998 Oct;98(10 Suppl 2):S31-8.

[53] Wirth A, Wabitsch M, Hauner H. The prevention and treatment of obesity. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Oct 17;111(42):705-13.

[54] Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, Lear SA, Ndumele CE, Neeland IJ, Sanders P, St-Onge MP; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 25;143(21):e984-e1010.

[55] Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, Steele JR, Hills AP. Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. *Obes Rev*. 2006 Aug;7(3):239-50.

[56] Hofmann P, Tschakert G. Special needs to prescribe exercise intensity for scientific studies. *Cardiol Res Pract*. 2010 Dec 15;2011:209302.

[57] Carvalho VO, Mezzani A. Aerobic exercise training intensity in patients with chronic heart failure: principles of assessment and prescription. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2011 Feb;18(1):5-14.

- [58] Hill AV, Lupton H. Muscular exercise, lactic acid, and the supply and utilization of oxygen. QJM [Internet]. 1923 Jan;os-16(62):135–71.
- [50] Bassett DR Jr, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. Med Sci Sports Exerc. 2000 Jan;32(1):70-84.
- [60] Dempsey JA, Hanson PG, Henderson KS. Exercise-induced arterial hypoxaemia in healthy human subjects at sea level. J Physiol. 1984 Oct;355:161-75.
- [61] Goodrich JA, Ryan BJ, Byrnes WC. The Influence of Oxygen Saturation on the Relationship Between Hemoglobin Mass and VO_2 max. Sports Med Int Open. 2018 Sep 6;2(4):E98-E104.
- [62] Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE. The athlete's heart. A meta-analysis of cardiac structure and function: A meta-analysis of cardiac structure and function. Circulation. 2000 jan;101(3):336–44.
- [63] Hartley LH, Grimby G, Kilbom Å, Nilsson NJ, Åstrand I, Bjure J, et al. Physical training in sedentary middle-aged and older men III. Cardiac output and gas exchange at submaximal and maximal exercise. Scand J Clin Lab Invest. 1969 jul;24(4):335–44.
- [64] Powers SK, Lawler J, Dempsey JA, Dodd S, Landry G. Effects of incomplete pulmonary gas exchange on VO_2 max. J Appl Physiol. 1989 jun;66(6):2491–5.
- [65] Womble HM, Johnston RP, Schwartzstein RM, Roberts DH. The effect of supplemental oxygen on maximal consumption of oxygen and ventilatory parameters in chronic obstructive pulmonary disease. In: B67 EXERCISE ASSESSMENT IS CRITICAL IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE. American Thoracic Society; 2010.
- [66] Womble HM, Schwartzstein RM, Johnston RP, Roberts DH. Effect of therapeutic hyperoxia on maximal oxygen consumption and perioperative risk

stratification in chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*. 2012 Jun;190(3):263-9.

[67] Levine BD. VO₂max: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol*. 2008 Jan 1;586(1):25-34.

[68] Albouaini K, Egred M, Alahmar A, Wright DJ. Cardiopulmonary exercise testing and its application. *Heart*. 2007 Oct;93(10):1285-92.

[69] Cerretelli P, Prampero PE. Gas Exchange in Exercise. *Comprehensive Physiology*. Wiley; 1987. p. 297–339.

[70] De Revere JL, Clausen RD, Astorino TA. Changes in VO₂max and cardiac output in response to short-term high-intensity interval training in Caucasian and Hispanic young women: A pilot study. *PLoS One*. 2021 Jan;16(1):e0244850.

[71] Astorino TA, Edmunds RM, Clark A, King L, Gallant RA, Namm S, Fischer A, Wood KM. High-intensity interval training increases cardiac output and V'O₂max. *Med Sci Sports Exerc*. 2017 feb;49(2):265–73.

[72] Levine BD, Lane LD, Buckey JC, Friedman DB, Blomqvist CG. Left ventricular pressure-volume and Frank-Starling relations in endurance athletes. Implications for orthostatic tolerance and exercise performance. *Circulation*. 1991 sept;84(3):1016–23.

[73] Hammond HK, White FC, Bhargava V, Shabetai R. Heart size and maximal cardiac output are limited by the pericardium. *Am J Physiol*. 1992 Dec;263(6 Pt 2):H1675-81.

[74] Stray-Gundersen J, Musch TI, Haidet GC, Swain DP, Ordway GA, Mitchell JH. The effect of pericardiectomy on maximal oxygen consumption and maximal cardiac output in untrained dogs. *Circ Res*. 1986 Apr;58(4):523-30.

[75] Levine BD. VO₂max: what do we know, and what do we still need to know? *J Physiol*. 2008 Jan 1;586(1):25-34.

- [76] Mairbäurl H. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Front Physiol.* 2013 Nov 12;4:332. doi: 10.3389/fphys.2013.00332. PMID: 24273518; PMCID: PMC3824146.
- [77] Hespel P, Lijnen P, Fagard R, Van Hoof R, Goossens W, Amery A. Effects of training on erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate in normal men. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1988;57(4):456-61.
- [78] Gledhill N. Blood doping and related issues: a brief review. *Med Sci Sports Exerc.* 1982;14(3):183-9.
- [79] Gledhill N. The influence of altered blood volume and oxygen transport capacity on aerobic performance. *Exerc Sport Sci Rev.* 1985;13:75-93.
- [80] Carroll S, Cooke CB, Butterly RJ. Physical activity, cardiorespiratory fitness, and the primary components of blood viscosity. *Med Sci Sports Exerc.* 2000 Feb;32(2):353-8.
- [81] Lee J, Zhang XL. Physiological determinants of VO₂max and the methods to evaluate it: A critical review. *Sci Sports.* 2021 Aug;36(4):259–71.
- [82] Mairbäurl H. Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. *Front Physiol.* 2013 Nov 12;4:332.
- [83] Eichner ER. Sports anemia, iron supplements, and blood doping. *Med Sci Sports Exerc.* 1992 Sep;24(9 Suppl):S315-8.
- [84] Koenig W, Sund M, Döring A, Ernst E. Leisure-time physical activity but not work-related physical activity is associated with decreased plasma viscosity. Results from a large population sample. *Circulation.* 1997 Jan 21;95(2):335-41.
- [85] Neuhaus D, Gaehtgens P. Haemorrheology and long term exercise. *Sports Med.* 1994 Jul;18(1):10-21.
- [86] Richardson RS, Saltin B. Human muscle blood flow and metabolism studied in the isolated quadriceps muscles. *Med Sci Sports Exerc.* 1998 Jan;30(1):28-33.

- [87] Henriksson J, Reitman JS. Time course of changes in human skeletal muscle succinate dehydrogenase and cytochrome oxidase activities and maximal oxygen uptake with physical activity and inactivity. *Acta Physiol Scand*. 1977 Jan;99(1):91-7
- [88] Saltin B, Nazar K, Costill DL, Stein E, Jansson E, Essén B, Gollnick D. The nature of the training response; peripheral and central adaptations of one-legged exercise. *Acta Physiol Scand*. 1976 Mar;96(3):289-305.
- [89] Takahashi K, Kitaoka Y, Matsunaga Y, Hatta H. Effects of lactate administration on mitochondrial enzyme activity and monocarboxylate transporters in mouse skeletal muscle. *Physiol Rep*. 2019 Sep;7(17):e14224
- [90] Tarnopolsky MA, Rennie CD, Robertshaw HA, Fedak-Tarnopolsky SN, Devries MC, Hamadeh MJ. Influence of endurance exercise training and sex on intramyocellular lipid and mitochondrial ultrastructure, substrate use, and mitochondrial enzyme activity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007 Mar;292(3):R1271-8.
- [91] Andersen P, Henriksson J. Capillary supply of the quadriceps femoris muscle of man: adaptive response to exercise. *J Physiol*. 1977 Sep;270(3):677-90.
- [92] Frontera WR, Meredith CN, O'Reilly KP, Evans WJ. Strength training and determinants of VO₂max in older men. *J Appl Physiol (1985)*. 1990 Jan;68(1):329-33.
- [93] Cocks M, Shaw CS, Shepherd SO, Fisher JP, Ranasinghe AM, Barker TA, Tipton KD, Wagenmakers AJ. Sprint interval and endurance training are equally effective in increasing muscle microvascular density and eNOS content in sedentary males. *J Physiol*. 2013 Feb 1;591(3):641-56.
- [94] Saltin B. Hemodynamic adaptations to exercise. *Am J Cardiol*. 1985 Apr 26;55(10):42D-47D.

- [95] Bouchard C, An P, Rice T, Skinner JS, Wilmore JH, Gagnon J, Pérusse L, Leon AS, Rao DC. Familial aggregation of VO₂max response to exercise training: results from the HERITAGE Family Study. *J Appl Physiol* (1985). 1999 Sep;87(3):1003-8.
- [96] Roy JL, Hunter GR, Fernandez JR, McCarthy JP, Larson-Meyer DE, Blaudeau TE, Newcomer BR. Cardiovascular factors explain genetic background differences in VO₂max. *Am J Hum Biol*. 2006 Jul-Aug;18(4):454-60.
- [97] Murphy WG. The sex difference in haemoglobin levels in adults - mechanisms, causes, and consequences. *Blood Rev*. 2014 Mar;28(2):41-7.
- [98] Diaz-Canestro C, Pentz B, Sehgal A, Montero D. Sex differences in cardiorespiratory fitness are explained by blood volume and oxygen carrying capacity. *Cardiovasc Res*. 2022 Jan 7;118(1):334-343.
- [99] Pfaffenberger S, Bartko P, Graf A, Pernicka E, Babayev J, Lolic E, Bonderman D, Baumgartner H, Maurer G, Mascherbauer J. Size matters! Impact of age, sex, height, and weight on the normal heart size. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Nov;6(6):1073-9.
- [100] Diaz-Canestro C, Montero D. Sex Dimorphism of VO₂max Trainability: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*. 2019 Dec;49(12):1949-1956.
- [101] Howden EJ, Perhonen M, Peshock RM, Zhang R, Arbab-Zadeh A, Adams-Huet B, Levine BD. Females have a blunted cardiovascular response to one year of intensive supervised endurance training. *J Appl Physiol* (1985). 2015 Jul 1;119(1):37-46.
- [102] Regitz-Zagrosek V, Kararigas G. Mechanistic Pathways of Sex Differences in Cardiovascular Disease. *Physiol Rev*. 2017 Jan;97(1):1-37.
- [103] Kim CH, Wheatley CM, Behnia M, Johnson BD. The Effect of Aging on Relationships between Lean Body Mass and VO₂max in Rowers. *PLoS One*. 2016 Aug 1;11(8):e0160275.

- [104] Hawkins S, Wiswell R. Rate and mechanism of maximal oxygen consumption decline with aging: implications for exercise training. *Sports Med.* 2003;33(12):877-88.
- [105] Edvardsen E, Hem E, Anderssen SA. End criteria for reaching maximal oxygen uptake must be strict and adjusted to sex and age: a cross-sectional study. *PLoS One.* 2014 Jan 14;9(1):e85276.
- [106] Lima AMJ de, Silva DVG, Souza AOS de. Correlação entre as medidas direta e indireta do VO₂max em atletas de futsal. *Rev Brasil Med Esporte.* 2005 Jun;11(3):164–6.
- [107] Markofski M. Chapter 5: Methods for estimating cardiorespiratory fitness. In: KIN 4370: Virtual Exercise Testing and Prescription Lab Manual.
- [108] Gönülateş S. Analysis of difference between the VO₂max values in field and laboratory tests. *Univers J Educ Res.* 2018 Sept;6(9):1938–41.
- [109] Ruiz A, Sherman NW. An evaluation of the accuracy of the American college of sports medicine metabolic equation for estimating the oxygen cost of running. *J Strength Cond Res.* 1999 Aug;13(3):219.
- [110] Koutlianos N, Dimitros E, Metaxas T, Cansiz M, Deligiannis A, Kouidi E. Indirect estimation of VO₂max in athletes by ACSM's equation: valid or not? *Hippokratia.* 2013 Apr;17(2):136-40.
- [111] Souza e Silva CG, Araújo CG. Sex-Specific Equations to Estimate Maximum Oxygen Uptake in Cycle Ergometry. *Arq Bras Cardiol.* 2015 Oct;105(4):381-9.
- [112] Lang PB, Latin RW, Berg KE, Mellion MB. The accuracy of the ACSM cycle ergometry equation. *Med Sci Sports Exerc.* 1992 Feb;24(2):272-6.
- [113] Sloan R, Visentini-Scarzanella M, Sawada S, Sui X, Myers J. Estimating Cardiorespiratory Fitness Without Exercise Testing or Physical Activity Status in Healthy Adults: Regression Model Development and Validation. *JMIR Public Health Surveill.* 2022 Jul 6;8(7):e34717.

- [114] Shenoy S, Tyagi BS, Sandhu JS. Concurrent validity of the non-exercise based VO₂max prediction equation using percentage body fat as a variable in asian Indian adults. *Sports Med Arthrosc Rehabil Ther Technol*. 2012 Sep 21;4(1):34.
- [115] Mohammad MM, Dadashpour S, Adimi P. Predicted values of cardiopulmonary exercise testing in healthy individuals (a pilot study). *Tanaffos*. 2012;11(1):18-25.
- [116] Schena F. Protocolli di valutazione cardiorespiratoria negli atleti. Il test da sforzo cardiopolmonare: teoria ed applicazioni, Roma, C.E.S.I., 2002.
- [117] Takken T, Blank AC, Hulzebos EH, van Brussel M, Groen WG, Helders PJ. Cardiopulmonary exercise testing in congenital heart disease: equipment and test protocols. *Neth Heart J*. 2009 Sep;17(9):339-44.
- [118] Price S, Wiecha S, Cieśliński I, Śliż D, Kasiak PS, Lach J, Gruba G, Kowalski T, Mamcarz A. Differences between Treadmill and Cycle Ergometer Cardiopulmonary Exercise Testing Results in Triathletes and Their Association with Body Composition and Body Mass Index. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 17;19(6):3557
- [119] Löllgen H, Leyk D. Exercise Testing in Sports Medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Jun 15;115(24):409-416.
- [120] Hollenberg M, Tager IB. Oxygen uptake efficiency slope: an index of exercise performance and cardiopulmonary reserve requiring only submaximal exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2000 Jul;36(1):194-201.
- [121] Baba R, Nagashima M, Goto M, Nagano Y, Yokota M, Tauchi N, Nishibata K. Oxygen uptake efficiency slope: a new index of cardiorespiratory functional reserve derived from the relation between oxygen uptake and minute ventilation during incremental exercise. *J Am Coll Cardiol*. 1996 Nov 15;28(6):1567-72.
- [122] Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJS, Piepoli MF, Francis DP. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in

chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. Eur Heart J. 2006 Mar;27(6):684–90.

[123] Daniels SR. The use of BMI in the clinical setting. Pediatrics. 2009 Sep;124 Suppl 1:S35-41.

[124] “Department of health and human services centers for disease control and Prevention” [Internet]. Disponibile all’indirizzo: <https://www.cdc.gov/obesity/downloads/bmiforpractitioners.pdf>.

[125] Kok P, Seidell JC, Meinders AE. De waarde en de beperkingen van de 'body mass index' (BMI) voor het bepalen van het gezondheidsrisico van overgewicht en obesitas [The value and limitations of the body mass index (BMI) in the assessment of the health risks of overweight and obesity]. Ned Tijdschr Geneesk. 2004 Nov 27;148(48):2379-82. Dutch.

[126] Sun XG, Hansen JE, Stringer WW. Oxygen uptake efficiency plateau: physiology and reference values. Eur J Appl Physiol. 2012 Mar;112(3):919-28.

[127] Ayaz SZ, Miller T, Zaidi R, Islam M, Penupolu S. Mets to vo2: An accurate analysis. Chest. 2020 oct;158(4):A2055.

[128] Jang TW, Park SG, Kim HR, Kim JM, Hong YS, Kim BG. Estimation of maximal oxygen uptake without exercise testing in Korean healthy adult workers. Tohoku J Exp Med. 2012 Aug;227(4):313-9.

[129] Baynard T, Arena RA, Myers J, Kaminsky LA. The Role of Body Habitus in Predicting Cardiorespiratory Fitness: The FRIEND Registry. Int J Sports Med. 2016 Oct;37(11):863-9.

[130] Myers J, Kaminsky LA, Lima R, Christle JW, Ashley E, Arena R. A Reference Equation for Normal Standards for VO₂ Max: Analysis from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND Registry). Prog Cardiovasc Dis. 2017 Jun-Jul;60(1):21-29.

[131] de Souza E Silva CG, Kaminsky LA, Arena R, Christle JW, Araújo CGS, Lima RM, Ashley EA, Myers J. A reference equation for maximal aerobic power for

treadmill and cycle ergometer exercise testing: Analysis from the FRIEND registry. *Eur J Prev Cardiol.* 2018 May;25(7):742-750.

[132] Jackson AS, Blair SN, Mahar MT, Wier LT, Ross RM, Stuteville JE. Prediction of functional aerobic capacity without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc.* 1990 Dec;22(6):863-70.

[133] Whaley MH, Kaminsky LA, Dwyer GB, Getchell LH. Failure of predicted VO₂peak to discriminate physical fitness in epidemiological studies. *Med Sci Sports Exerc.* 1995 Jan;27(1):85-91.

[134] Matthews CE, Heil DP, Freedson PS, Pastides H. Classification of cardiorespiratory fitness without exercise testing. *Med Sci Sports Exerc.* 1999 Mar;31(3):486-93.

[135] Jurca R, Jackson AS, LaMonte MJ, Morrow JR Jr, Blair SN, Wareham NJ, Haskell WL, van Mechelen W, Church TS, Jakicic JM, Laukkanen R. Assessing cardiorespiratory fitness without performing exercise testing. *Am J Prev Med.* 2005 Oct;29(3):185-93.

[136] Wier LT, Jackson AS, Ayers GW, Arenare B. Nonexercise models for estimating VO₂max with waist girth, percent fat, or BMI. *Med Sci Sports Exerc.* 2006 Mar;38(3):555-61.

[137] Cáceres JM, Ulbrich AZ, Panigas TF, Benetti M. Equações de predição da aptidão cardiorrespiratória de adultos sem teste de exercícios físicos. *Revista Brasileira de Cineantropometria e Desempenho Humano*, 2012 May;14(3).

[138] Sanada K, Midorikawa T, Yasuda T, Kearns CF, Abe T. Development of nonexercise prediction models of maximal oxygen uptake in healthy Japanese young men. *Eur J Appl Physiol.* 2007 Jan;99(2):143-8.

[139] Jackson AS, Sui X, O'Connor DP, Church TS, Lee DC, Artero EG, Blair SN. Longitudinal cardiorespiratory fitness algorithms for clinical settings. *Am J Prev Med.* 2012 Nov;43(5):512-9.

- [140] Chen S, Gu X. Effects of cardiorespiratory fitness and weight status on knowledge of physical activity and fitness, attitude toward physical education, and physical activity. *BMC Public Health*. 2018 Feb 20;18(1):273.
- [141] Lavie CJ, Church TS, Milani RV, Earnest CP. Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2011 May-Jun;31(3):137-45.
- [142] Peterman JE, Harber MP, Imboden MT, Whaley MH, Fleenor BS, Myers J, Arena R, Finch WH, Kaminsky LA. Accuracy of Nonexercise Prediction Equations for Assessing Longitudinal Changes to Cardiorespiratory Fitness in Apparently Healthy Adults: BALL ST Cohort. *J Am Heart Assoc*. 2020 Jun 2;9(11):e015117.
- [143] Onofre T, Oliver N, Carlos R, Felismino A, Corte RC, Silva E, Bruno S. Oxygen uptake efficiency slope as a useful measure of cardiorespiratory fitness in morbidly obese women. *PLoS One*. 2017 Apr 6;12(4):e0172894.
- [144] Van Laethem C, Bartunek J, Goethals M, Nellens P, Andries E, Vanderheyden M. Oxygen uptake efficiency slope, a new submaximal parameter in evaluating exercise capacity in chronic heart failure patients. *Am Heart J*. 2005 Jan;149(1):175-80.
- [145] Davies LC, Wensel R, Georgiadou P, Cicoira M, Coats AJ, Piepoli MF, Francis DP. Enhanced prognostic value from cardiopulmonary exercise testing in chronic heart failure by non-linear analysis: oxygen uptake efficiency slope. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27(6):684-90.
- [146] Gando Y, Sawada SS, Kawakami R, Momma H, Shimada K, Fukunaka Y, Okamoto T, Tsukamoto K, Miyachi M, Lee IM, Blair SN. Combined association of cardiorespiratory fitness and family history of hypertension on the incidence of hypertension: a long-term cohort study of Japanese males. *Hypertens Res*. 2018 Dec;41(12):1063-1069.

[147] Crump C, Sundquist J, Winkleby MA, Sundquist K. Interactive Effects of Physical Fitness and Body Mass Index on the Risk of Hypertension. *JAMA Intern Med.* 2016 Feb;176(2):210-6.

[148] Krzysztozek J, Maciaszek J, Bronikowski M, Karasiewicz M, Laudańska-Krzemińska I. Comparison of fitness and physical activity levels of obese people with hypertension. *Appl Sci (Basel).* 2021 Nov;11(21):10330.