

Ruolo degli antiossidanti nel danno polmonare

Nostre esperienze

M. G. CRISTOFALO, M. SAVOJARDO, G. PECORELLA, S. GALIANO, L. LO COCO,
A. PARISI, V. FRANCAVILLA, L. MARCHESE, F. PALMIERI, G. FRANCAVILLA

Cattedra di Medicina dello Sport, Università degli Studi, Palermo

The end of antioxiding treatment for polmonary illness. Our experience.

We made lots of researches about free radicals.

In several pathologies, statistically responsible for deadly and invalidating diseases, direct connections with the production and the presence of oxidizing substances came over.

The respiratory free is surely the first to be damaged by free radicals. The performance of athletes was also monitored in order to find logical explanations of sudden collapse of training.

The lung is one of organs which is produced by pollutions and by lowered defences of immunity.

Our work about BIEF, leaving from a sure date, we refer to oxidising activity produced not only by N-Acetilcisteina with its double actions but also by the important oxidation-reduction last carried out by vitamin C, wants to get a pharmacological prevention about induced broncospasm.

Sixty-two athletes were randomized and divided in 4 groups: the under control group D formed by 16 healthy athletes, the group A, B, C one broncospasme, caused by hard training.

Cough, thoracic compulsion, dyspnea were symptomatologies; some athletes were afflicted by a decreased athletic efficiency and abdominal pain.

The four groups, which went in for to the same sport, had the same average age, the same sex; they were examined in the same climatic and environmental conditions. They were put to the afford treadmill test; their maximum cardiac beats reached 80-85%. Of course inspirometric test, before of the afford, asserts that their statistical and dynamic pulmonary volume was good.

After their physical afford they were put to the inspirometer tests at 1', 5', 10', 20', 25', 30', in order to examine the main branch construction parameters: FEV1, PEF, MEF50, MEF75.

The FEV1 and PEF tests were estimated good as there was a lowering of 15-20% if we consider the basical. The athletes, who belonged to the third group and which were affected by one event of anamnesis BIEF at least, repeated the crise during and after their physical, afford by the thirtieth minute. The group D didn't have symptoms or alterations on inspirometer dates. The group A, suffering

Indirizzo per la richiesta di estratti: M. G. Cristofalo - Cattedra di Medicina dello Sport dell'Università - Via del Vespro, 129 - 90127 Palermo.

In tema di respirazione

L'apparato respiratorio è deputato allo scambio dei gas tra i tessuti periferici e l'atmosfera per soddisfare le esigenze metaboliche dell'organismo: rifornire ossigeno ed eliminare CO₂.

La pompa respiratoria che dà l'energia necessaria all'aria atmosferica per arrivare alla superficie di scambio è fornita dalla cassa toracica, addome, pleure e muscoli respiratori ¹.

La ventilazione polmonare, nella sua duplice veste di ventilazione esterna e di ventilazione alveolare, consente di rinnovare l'aria alveolare con il ritmico alternarsi della fase d'inspirazione e d'espirazione.

Lo scambio dei gas tra l'aria ed il sangue si realizza a livello alveolare attraverso i capillari polmonari.

La diffusione dei gas attraverso la membrana alveolo-capillare è modulata da un gradiente di concentrazione esistente ai due lati della stessa.

L'O₂ è trasportato nel sangue legato all'emoglobina ed in parte disciolto nel plasma per essere ceduto ai vari distretti secondo la curva di dissociazione dell'Hb ed in relazione alle influenze dirette della riduzione del pH, dell'aumento della temperatura e della pCO₂.

La CO₂, venti volte più solubile dell'O₂, si trova disciolta nel sangue in relazione alla sua pressione parziale ed influenza l'equilibrio acido-base; quando giunge ai capillari polmonari diffonde velocemente negli alveoli con un rapporto proporzionale alla ventilazione alveolare.

I parametri di funzionalità respiratoria vengono utilizzati per valutare l'intensità del lavoro e gli effetti dell'allenamento e variano in relazione all'età ed al sesso; la massima frequenza respiratoria da sforzo, infatti, diminuisce progressivamente con l'età, raggiungendo valori di circa 60 atti al minuto nei ragazzi di 10 anni e di circa 40 atti al minuto nell'adulto.

La massima ventilazione da esercizio (MVE) si modifica in funzione dell'età ed è in relazione all'aumento del volume corrente (VT) che dipende dalla capacità toracica; anche

la capacità vitale (CV) è modificata dalla variazione del peso corporeo.

Tra gli 8 e i 12 anni i valori di $\dot{V}O_2$ max per kg di peso corporeo non sono molto inferiori a quelli dell'adulto sedentario e inoltre non vi sono differenze tra i 2 sessi.

Durante l'attività fisica, l'apparato respiratorio è sollecitato in maniera differente in relazione all'intensità con cui l'esercizio è effettuato.

Nelle attività sportive di tipo prevalentemente anaerobico, che richiedono sforzi brevi ed «impegno esplosivo», la funzione polmonare è sollecitata quasi alla fine dell'esecuzione dell'esercizio stesso, per pagare il debito di ossigeno contratto durante il lavoro precedente.

Nelle attività sportive di tipo prevalentemente aerobico, l'elevato impegno della funzione respiratoria produce adattamenti finalizzati al mantenimento delle pressioni parziali dei gas (PaO₂, PaCO₂) a valori costanti ed ottimali per l'esercizio fisico ².

Il polmone è particolarmente soggetto al danno ossidativo indotto da iperproduzione endogena di radicali liberi, da inalazione d'aria inquinata e dalla riduzione delle difese immunitarie.

L'elevata reattività dei radicali liberi spiegherebbe alcuni passaggi della cascata infiammatoria e sarebbe responsabile della cronicizzazione del processo flogistico, producendo danni sugli pneumociti di II ordine, sulle strutture alveolari, alterando il surfactante e provocando, al tempo stesso, collasso alveolare ed enfisema ³.

L'organismo si difende dallo stress ossidativo mediante sistemi antiossidanti enzimatici e non enzimatici ⁴.

Quando l'equilibrio tra produzione di ossidanti e sistemi scavengers viene alterato, inizia, quale concausa di patologia respiratoria, l'azione lesiva dei radicali liberi ⁵.

Il broncospasmo indotto dall'esercizio fisico è la conseguenza di una risposta abnorme dell'albero bronchiale allo sforzo, che coinvolge il sistema vagale attraverso la stimolazione dei recettori vagomimetici dell'albero bronchiale, e tutta una serie di mediatori chimici rilasciati dai mastociti attivati da stimoli termici ed iperosmolari ⁶.

TABELLA I. — *Tipi di asma.**I livello: asma lieve intermittente*

- 1) PEF: >80% del teorico; variabilità giornaliera < al 20%
- 2) Sintomi: brevi, intermittenti (<1 alla settimana), assenti tra le riacutizzazioni

II livello: asma lieve intermittente

- 1) PEF: <80% del teorico; variabilità giornaliera < al 20-30%
- 2) Sintomatologia: le crisi possono influenzare la normale attività ed il sonno (>1 volta la settimana e >1 volta al giorno)

III livello: asma moderata persistente

- 1) PEF: >60% ma <80%; variabilità giornaliera < al 30%
- 2) Sintomatologia continua: le crisi causano turbe del sonno e limitano le normali attività

IV livello: asma grave persistente

- 1) PEF: <60% del teorico; variabilità giornaliera >30%
- 2) Sintomatologia continua: frequenti riacutizzazioni. Attività limitata

TABELLA II. — *Fattori necessari favorenti il BIEF.*

- 1) Esercizio di tipo continuo: durata tra 5' e 8'
- 2) Intensità: submassimale o massimale

TABELLA III. — *Concause favorenti un decadimento della condizione fisica.*

- 1) Condizioni ambientali:
 - freddo
 - allergeni
 - inquinamento atmosferico
- 2) Recenti infezioni virali delle vie respiratorie

TABELLA IV. — *Possibili meccanismi patogenetici del BIEF.*

- 1) Perdita di calore della mucosa bronchiale
- 2) Iperventilazione da sforzo

In tale situazione sarebbe indotta un'iperproduzione di radicali liberi dell'ossigeno, che, innescando una serie di reazioni a catena, agirebbe da causa o concausa della reazione infiammatoria e del danno polmonare.

Lo scopo del lavoro è dimostrare se il trattamento di sportivi affetti da BIEF con sostanze ad azione antiossidante, N-acetilcisteina e vitamina C, è efficace nella prevenzione delle crisi di broncospasmo indotto dall'esercizio fisico ⁷.

La N-acetilcisteina è una molecola in uso da parecchi anni nel trattamento delle bronchiti acute e croniche per la sua azione mucolitica.

In epoca più recente si è rivelata anche un efficace antiossidante ed il suo impiego è stato ampliato ad altre patologie.

L'azione antiossidante si verifica mediante un duplice meccanismo d'azione, diretto ed indiretto; il primo consiste nella neutralizzazione dei radicali liberi, grazie alla presenza nella molecola di un gruppo sulfidrilico libero, il secondo è legato all'azione di riattivazione e potenziamento del sistema enzimatico antiossidante glutatione-perossidasi e all'aumento dei livelli intracellulari di glutatione ridotto.

La vitamina C è una vitamina idrosolubile che ha un ruolo importante nei processi ossidoriduttivi: è in grado di reagire direttamente con i radicali superossido, idrossile ed ossigeno singoletto, ossidandosi facilmente ad

acido deidroascorbico e costituendo un sistema «redox» che neutralizza direttamente i radicali liberi.

Inoltre agisce come cofattore di alcuni enzimi aventi funzione riducente e possiede un'azione sinergica con la vitamina E, riducendo il radicale α -tocoferossilico, forma ossidata di questa vitamina, e rendendola nuovamente disponibile come scavenger dei radicali liberi ⁸.

Asma e sport

Fino a 10 anni fa la partecipazione degli asmatici ad una regolare attività fisica o la pratica di uno sport era controindicata anzi veniva consigliata una vita di «risparmio fisico».

È risaputo che l'esercizio fisico e l'iperventilazione possono provocare ostruzione acuta delle vie aeree in pazienti con asma bronchiale e in età pediatrica, rappresentano spesso la prima manifestazione dell'asma.

Nel 1994 l'OMS detta alcune linee guida per una precisa distinzione del tipo di asma (tabella I) ⁹.

Il BIEF rappresenta una risposta abnorme dell'albero bronchiale allo sforzo e, a volte, la sola manifestazione d'iperreattività aspecifica in assenza d'asma (tab. II, III, IV) ¹⁰.

TABELLA V. — *Attività sportive capaci di indurre broncospasmo.*

-
- 1) Sci di fondo
 - 2) Marcia
 - 3) Corsa (fondo e mezzofondo)
 - 4) Ciclismo
 - 5) Kajak e canoa
 - 6) Basket
 - 7) Pallavolo
-

TABELLA VI. — *Attività di destrezza capaci di indurre broncospasmo.*

-
- 1) Scherma
 - 2) Ginnastica
 - 3) Nuoto
-

Durante l'attività fisica l'apparato respiratorio viene sollecitato in maniera differente in relazione all'intensità con cui l'esercizio viene effettuato.

Hanno maggiore attività «asmogena» gli sport di tipo aerobico, caratterizzati da uno sforzo continuo e della durata non inferiore ai 5 minuti, che richiedono un rapido ed elevato impegno della ventilazione, e cioè quelle attività che ricavano energia da un metabolismo di tipo prevalentemente ossidativo (tab. V, VI) ¹¹.

Materiali e metodi

Sono stati randomizzati 62 atleti praticanti il mezzofondo, suddivisi in 4 gruppi: A, B e C, formati rispettivamente da 16, 16 e 14 atleti, non affetti da asma bronchiale conclamato, ma che presentavano nella storia clinica almeno un episodio di broncospasmo da sforzo, verificatosi durante o dopo allenamento submassimale ed il gruppo D formato da 16 atleti sani, che costituiva il controllo di riferimento.

La sintomatologia nella maggior parte dei casi era caratterizzata da tosse, senso di costrizione toracica, dispnea; alcuni atleti manifestavano respiro corto dopo sforzo, scarso rendimento atletico, rifiuto di eseguire sforzi strenui, dolenzia addominale.

I quattro gruppi di atleti comprendevano 28

femmine e 34 maschi di età compresa tra i 13 e i 28 anni, sovrapponibili per sport praticato, età media, sesso.

Tutti gli atleti sono stati valutati nelle medesime condizioni climatiche ed ambientali di umidità inferiore a 10 mg di acqua/l (umidità complessiva inferiore al 50%) e temperatura intorno a 25°C.

Sono stati sottoposti ad un test da sforzo al treadmill di tipo scalare con incrementi del carico in relazione al peso corporeo, fino ad un'intensità massima corrispondente a 80-85% della frequenza cardiaca massima (FC max=220-età).

L'esame spirometrico effettuato prima dello sforzo, ha evidenziato in tutti i gruppi volumi polmonari statici e dinamici nella norma.

Dopo la prova da sforzo sono state eseguite spirometrie al 1', 5', 10', 20', 25', 30'.

Sono stati presi in considerazione i principali parametri di broncostruzione: FEV1, PEF, MEF50, MEF75.

È stata considerata positiva, e quindi indice di broncospasmo da esercizio, una diminuzione del FEV1 e del PEF del 15-20% rispetto ai valori di base.

I 3 gruppi di atleti con una o più crisi di BIEF all'anamnesi hanno avuto la crisi durante o dopo lo sforzo, documentata dal tipico andamento degli indici spirometrici di broncostruzione nel lasso di tempo compreso tra il primo ed il trentesimo minuto dopo la fine dell'esercizio.

Il gruppo di controllo, costituito da atleti sani, non mostrava alcuna sintomatologia, né variazione dei dati spirometrici.

Il gruppo A è stato sottoposto a terapia con NAC 200 mg/die + vitamina C 1 g/die per 4 mesi, il gruppo B con placebo, mentre il gruppo C non è stato trattato.

Tutti gli atleti dei 4 gruppi hanno seguito uno stesso programma di allenamento per un periodo di 4 mesi.

Metodologia statistica

Medie, mediane, deviazione standard, errore standard e coefficiente sono stati calcolati secondo procedure standard.

TABELLA VII. — *Distribuzione dell'età degli atleti esaminati.*

Parametri	Tutti i gruppi			Suddivisione per gruppi			Gruppo controllo sano		
	Totale	Femmine	Maschi	Gruppo A	Gruppo B	Gruppo C	Totale	Femmine	Maschi
X	20,3043	20,0000	20,5385	19,5625	20,7500	20,6428	20,0625	20,7500	19,3750
D.S.	4,5941	4,2426	4,9172	5,0062	4,6690	4,2355	4,5529	4,5591	4,7491
E.S.	0,6774	0,9487	0,9643	1,2516	1,1673	1,1320	1,1382	1,6119	1,6791
C.V.	22,6260	21,2132	23,9412	25,5910	22,5014	20,5180	22,6937	21,9717	24,5113
N	46	20	26	16	16	14	16	8	8

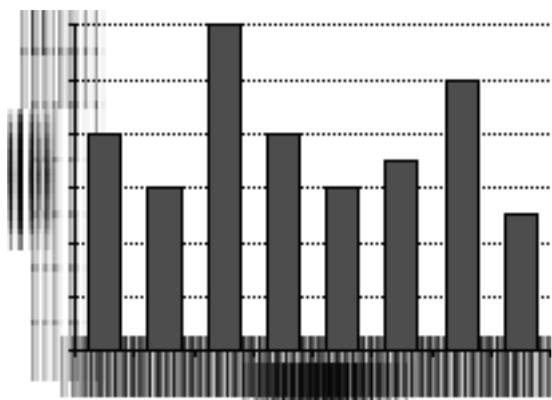


Fig. 1. — Distribuzione età atleti.

La «normalità» della distribuzione dell'età degli atleti esaminati è stata saggiata costruendo la curva di Gauss.

Non essendo i metodi grafici da soli sufficienti a garantire l'adattamento di una distribuzione alla normale, si è proceduto a test statistici di verifica quali i coefficienti di skewness (g1) e kurtosis (g2), il test di Komogorov-Smirnov, ed infine il calcolo dei percentili 2,5esimo e 97,5esimo.

I limiti di riferimento sono stati calcolati sia con metodo parametrico (media \pm 2DS) che con metodo non parametrico (2,5 e 97,5 percentili).

Confronti

Quando i dati erano «normalmente» distribuiti, il confronto tra i gruppi aventi varianze omogenee (popolazioni omoscedastiche), era eseguito mediante il test «t» di Student per dati indipendenti; quando non era pos-

TABELLA VIII. — *Età atleti esaminati.*

Intervalli, mediane e medie \pm DS			
Metodo parametrico		Metodo non parametrico	
Descrizione	Valore	Descrizione	Valore
Media	20,2	Mediana	20
DS	4,5473	Valore minimo	13
CV%	22,5	Valore massimo	28
Errore standard	0,5775	N. casi	62
Percentile 2,5esimo	11	Percentile 2,5esimo	13
Percentile 97,5esimo	29	Percentile 97,5esimo	28

TABELLA IX. — *Indici di adattamento alla distribuzione normale.*

Skewness (g1)	0,0472	R=0,2
Kurtosis (g2)	-1,1839	R=1,9
Test di Kolmogorov e Smirnov	0,0857	p=ns

sibile ammettere l'uguaglianza $\sigma_1 = \sigma_2$ (varianze non omogenee), veniva utilizzato il «t» test modificato da Welch per campioni indipendenti.

Per la verifica della omoscedasticità delle popolazioni è stato utilizzato il test F di Snedecor.

Risultati e commento

La tabella VII riporta la media e gli indici di variabilità dell'età degli atleti *in toto* e divisi per sesso.

L'istogramma di frequenza della distribuzione gaussiana è riportato nella figura 1, mentre le tabelle VIII e IX riportano gli

TABELLA X. — Atleti con BIEF: inizio osservazione (gruppo A): prova submassimale.

FEV1 %	Basale	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
X	99,1875	119,2500	83,0625	71,2500	89,3750	88,7500	92,8750	97,8750
DS	3,1031	3,2146	2,9545	2,2061	2,7779	3,2558	4,1613	3,2016
SEM	0,7758	0,8036	0,7386	0,5515	0,6945	0,8139	1,0403	0,8004
CV	3,1285	2,6956	3,5570	3,0962	3,4997	4,1018	4,4806	3,2711
$\Delta\%$	—	20,2268	-16,2571	-28,1664	-9,8929	-10,9011	-6,3642	-1,3233

TABELLA XI. — Prova submassimale dopo 4 mesi di trattamento (gruppo A1).

FEV1 %	Basale	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
X	99,3125	104,0000	98,7500	96,6875	98,0625	98,6875	99,4375	101,0000
DS	2,7014	1,0955	1,6931	1,7405	1,1845	0,7932	1,0308	1,0328
SEM	0,6553	0,2739	0,4233	0,4351	0,2961	0,1983	0,2577	0,2582
CV	2,7200	1,0533	1,7145	1,8001	1,2048	0,8033	1,0366	1,0386
$\Delta\%$	—	4,7199	-0,5634	-2,6432	-1,2586	-0,6293	0,1259	1,6992

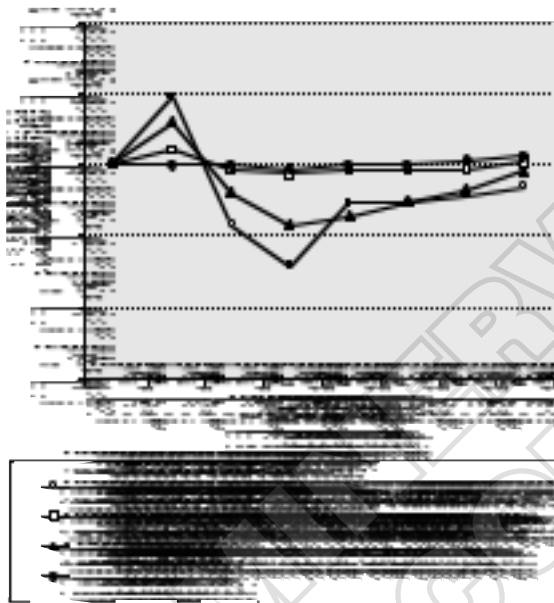


Fig. 2. — Gruppo A.

indici di adattamento alla distribuzione normale.

Al termine dei 4 mesi tutti gli atleti hanno eseguito la prova da sforzo secondo quanto previsto dal protocollo.

La tabella X riporta i valori medi e gli indici di dispersione dei dati, presi all'inizio del-

la nostra osservazione, dalla quale emerge una marcata riduzione in percentuale ($\Delta\%$) dei dati rispetto al valore basale.

La tabella XI mostra un significativo recupero dei valori ed una netta riduzione del $\Delta\%$ dei dati rispetto al valore basale, con un netto miglioramento clinico: nessun atleta del gruppo A ha lamentato crisi di broncospasmo durante la prova da sforzo.

Nel dubbio che questo risultato fosse influenzato dagli adattamenti dovuti all'allenamento, gli atleti di tale gruppo sono stati sottoposti dopo 24 ore ad una seconda prova da sforzo, «ad esaurimento», con frequenze cardiache massimali.

In tale occasione abbiamo obiettivato 2 episodi di broncospasmo, verificatisi al 22° ed al 24° minuto dello sforzo che, confrontati con i dati di partenza, hanno mostrato in ogni modo un miglioramento rispetto alla precedente prova submassimale, quando le crisi si erano presentate al VII e VIII minuto (fig. 2).

Inoltre durante il I mese di trattamento i 2 atleti hanno avuto uno 3 e l'altro 4 episodi di broncospasmo nel corso degli allenamenti, mentre nel periodo successivo sono riusciti ad allenarsi regolarmente secondo il protocollo stabilito (tab. XII).

Gli atleti del gruppo B, trattati con place-

TABELLA XII. — Prova massimale dopo 4 mesi di trattamento (gruppo A2).

FEV1 %	Basale	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
X	99,5000	112,0000	92,0000	83,0000	85,0000	89,5000	91,0000	94,0000
DS	0,530	1,0607	0,7071	1,0607	0,8838	0,1768	0,3536	1,0607
SEM	1,0300	1,4565	1,1892	1,4565	1,3296	0,5946	0,8409	1,4565
CV	2,1320	3,7881	3,0744	5,1116	4,1351	0,7901	1,5541	4,5134
$\Delta\%$	—	12,5628	-7,5377	-16,5829	-14,5729	-10,0503	-8,5427	-5,5276

TABELLA XIII. — Atleti con BIEF trattati con placebo (gruppo B): prova submassimale.

FEV1 %	Basale	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
X	97,0714	117,0714	84,7857	71,1429	76,9286	85,7857	91,7857	97,5714
DS	2,5859	3,9118	3,3553	2,2483	3,0999	2,9136	4,0607	3,3904
SEM	0,6465	0,9779	0,8388	0,5621	0,7750	0,7284	1,0152	0,8476
CV	2,6639	3,3414	3,9574	3,1603	4,0297	3,3964	4,4241	3,4747
$\Delta\%$	—	20,6034	-12,6564	-26,7108	-20,7505	-11,6262	-5,4452	0,0052

TABELLA XIV. — Atleti con BIEF trattati con placebo (gruppo B): prova submassimale dopo 4 mesi.

FEV1 %	Basale	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
X	99,0714	115,7857	86,8571	72,2857	80,2143	87,5000	93,2857	98,9286
DS	1,9793	4,0034	3,3017	1,9386	1,6257	2,1394	3,0991	2,1649
SEM	0,4948	1,009	0,8254	0,4846	0,4046	0,8364	0,7748	0,5412
CV	1,9978	3,4576	3,8013	2,6819	2,0267	4,4449	3,3222	2,1884
$\Delta\%$	—	16,8709	-12,3288	-27,0368	-19,0338	-11,6799	-5,8399	-0,1441

bo, al controllo dopo 4 mesi, hanno avuto tutti 1 episodio di broncospasmo atipico, rispetto alla prova basale (tab. XIII, XIV; fig. 3), nella risposta all'esercizio fisico: il BIEF si manifestava intorno al VII minuto dello sforzo al I controllo, intorno al IX minuto nella II prova.

Questa variazione dei tempi di risposta è verosimilmente da imputare in parte all'allenamento ed in parte ad una componente psicologica non trascurabile in questi atleti.

Lo studio del gruppo C (tab. XV, XVI; fig. 4) nonostante abbia aderito allo stesso piano di allenamento degli altri gruppi, svolto nel medesimo impianto sportivo e nelle stesse ore della giornata, evidenziava sì un lieve miglioramento, ma comunque inferiore rispetto al gruppo B.

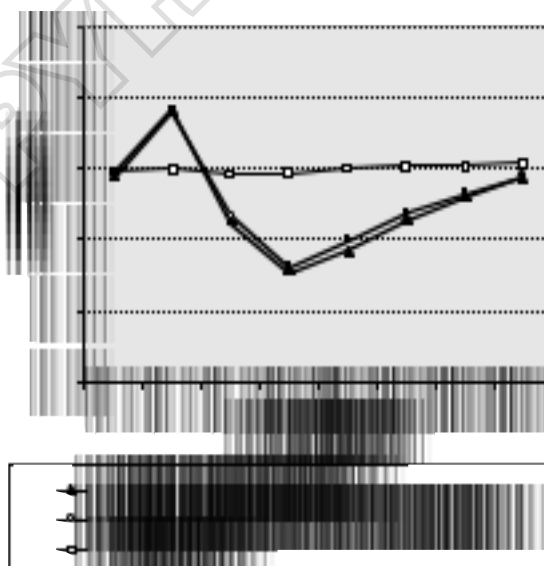


Fig. 3. — Gruppo B.

TABELLA XV. — Atleti con BIEF non trattati (gruppo C): prova submassimale.

FEV1 %	Basale	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
X	98,000	118,6250	83,8125	69,5000	77,3750	84,3750	90,5625	95,1875
DS	4,1952	3,8101	3,7633	1,5055	3,5000	3,0957	3,1405	4,0368
SEM	1,1212	1,0183	1,0058	0,4024	0,9354	0,8274	0,8393	1,0789
CV	4,2809	3,2119	4,4901	2,1663	4,5234	3,6690	3,4677	4,2409
Δ%	—	21,0459	-14,4770	-29,0816	-21,0459	-13,9031	-7,5893	-2,8699

TABELLA XVI. — Atleti con BIEF non trattati (gruppo C): prova submassimale dopo 4 mesi.

FEV1 %	Basale	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
X	100,3125	117,3750	84,3250	71,4350	79,5625	86,9375	92,9375	96,7500
DS	1,7783	2,3345	3,6674	1,3647	2,5025	3,3360	2,4622	3,7327
SEM	0,4753	0,6239	0,9801	0,3647	0,6688	0,8916	0,6581	0,9976
CV	1,7728	1,9889	4,3337	1,9104	3,1433	3,8373	2,6493	3,8581
Δ%	—	17,0093	-15,9377	-28,7875	-20,6854	-13,3333	-7,0625	-3,5514

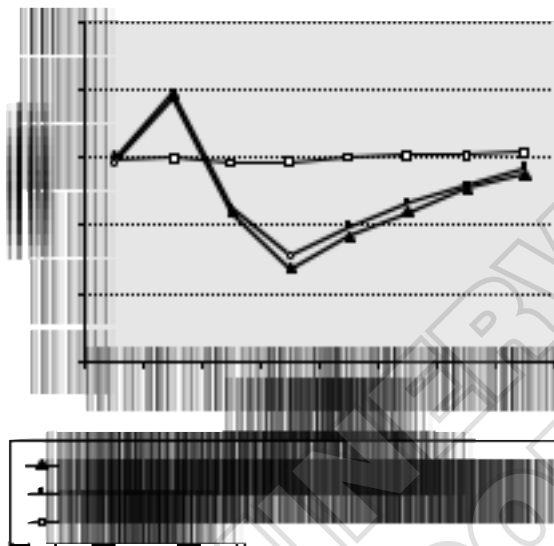


Fig. 4. — Gruppo C.

Il gruppo D («controllo di riferimento») non ha evidenziato variazioni significative, eccetto alcuni miglioramenti dei dati spirometrici e della risposta cardiocircolatoria e respiratoria allo sforzo, da attribuire verosimilmente all'allenamento (tab. XVII).

Poiché non vi era nessuna differenza statisticamente e/o clinicamente significativa tra i gruppi B e C *versus* il gruppo A, non sono

state ritenute necessarie ulteriori indagini statistiche.

Più interessanti sono i confronti tra i dati ottenuti, prima, «gruppo A» e dopo trattamento farmacologico con NAC più vitamina C «gruppo A1».

Come già prevedibile, si conferma una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi (tab. XVIII).

Anche il confronto dei dati ottenuti al momento dell'arruolamento mostra una chiara differenza statisticamente e clinicamente significativa se confrontata con i dati del gruppo di controllo (tab. XIX).

Il confronto dei valori ottenuti dopo trattamento farmacologico (gruppo A1) *versus* il gruppo di controllo (gruppo D) evidenzia un'ulteriore conferma dell'efficacia terapeutica dell'associazione farmacologica NAC più vitamina C (tab. XX).

Da quest'ultima tabella si evince una marcata riduzione della significatività statistica, tra le due popolazioni a confronto con una normalizzazione dei valori degli atleti trattati.

Conclusioni

Una volta provato che il danno ossidativo indotto dai radicali liberi riveste una grande

TABELLA XVII. — *Atleti sani gruppo di controllo: prova submassimale.*

FEV1 %	Basale	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
X	99,6875	100,4375	98,5625	99,0000	99,8750	100,3750	101,3750	102,3125
DS	2,0505	1,7877	1,9989	2,0976	1,4705	1,7078	1,8930	2,0887
SEM	0,5126	0,4469	0,4997	0,5244	0,3676	0,4269	0,4733	—
CV	2,0629	1,7799	2,0281	2,1188	1,4826	1,7014	3,8673	2,0415
Δ%	—	0,7524	-1,1285	-0,6897	0,1881	0,6897	1,0212	2,6332

TABELLA XVIII. — *Confronto dei valori all'inizio dell'osservazione versus valori ottenuti dopo 4 mesi di terapia: prova submassimale.*

Test statistici	Basale	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
Media:								
Gruppo A	99,2	119,3	82,9	71,3	79,4	87,7	93,1	97,9
Gruppo A1	99,3	104,0	98,8	96,8	98,0	98,6	99,4	101,0
Test F	1,3198	8,6111	3,2500	1,4473	5,2694	26,8141	8,0902	9,6094
	p= ns	p<0,0001	p<0,01	p= ns	p<0,001	p<0,00001	p<0,0001	p<0,00005
«t» Student	0,1215	—	—	35,6439	—	—	—	—
	p=ns			p<0,00001				
«t» test Welch	—	17,9619	18,1924	—	24,5842	10,2894	8,2052	3,7158
		p<0,000001	p<0,00001		p<0,00001	p<0,00005	p<0,0001	p<0,001

TABELLA XIX. — *Confronto dei valori all'inizio dell'osservazione versus valori ottenuti con il gruppo di controllo: prova submassimale.*

Test statistici	Basale	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
Media:								
Gruppo A	99,2	119,3	82,9	71,3	79,4	87,7	93,1	97,9
Gruppo D	99,7	100,4	98,6	99,2	98,9	100,4	101,0	102,3
Test F	2,2768	3,2334	2,1922	1,1692	2,9727	5,9557	2,4796	2,3496
	p=ns	p<0,01	p=ns	p=ns	p<0,02	p<0,00007	p<0,04	p=ns
«t» Student	0,5372	—	1710,42	37,1898	—	—	—	4,6434
	p=ns		p<0,00001	p<0,00001				p<0,001
«t» test Welch	—	20,4589	—	—	24,3670	11,2512	9,1417	—
		p<0,00001			p<0,00001	p<0,00005	p<0,0001	

TABELLA XX. — *Confronto di valori ottenuti dopo 4 mesi di trattamento versus valori ottenuti con il gruppo di controllo: prova submassimale.*

Test statistici	Basale	1'	5'	10'	15'	20'	25'	30'
Media:								
Gruppo A1	99,3	104,0	98,8	96,8	98,0	98,6	99,4	101,0
Gruppo D	99,7	100,4	98,6	99,2	98,9	100,4	101,0	102,3
Test F	1,7251	2,6632	1,4826	1,2379	1,7699	4,4872	3,2627	4,0898
	p=ns	p<0,03	p=ns	p=ns	p=ns	p<0,003	p<0,01	p<0,005
«t» Student	0,4418	—	0,1874	3,4631	1,8605	—	—	—
	p=ns		p=ns	p<0,002	p=ns			
«t» test Welch	0,4418	6,7966	—	—	—	3,7065	2,9368	2,2532
	p= ns	p<0,00001				p<0,001	p<0,007	p<0,03

attenzione nella cronicizzazione dei processi infiammatori, attraverso un'azione diretta sulle strutture alveolari, sugli pneumociti di II ordine e con meccanismo indiretto sull'aspetto qualitativo del surfactante, ci siamo resi conto che questo può essere d'impedimento al mantenimento delle performances degli atleti.

L'analisi dei dati ha confermato l'azione protettiva e curativa che la N-acetilcisteina e la vitamina C hanno negli atleti affetti da BIEF.

Tutti i soggetti randomizzati e appartenenti al gruppo A hanno avuto una significativa modificazione sintomatologica con remissione completa della malattia.

Riassunto

Numerosi lavori sono stati prodotti in questi ultimi 10 anni da differenti scuole di pensiero sui radicali liberi.

Così patologie riguardanti diversi apparati, che percentualmente incidono come cause frequenti di malattie mortali e invalidanti, hanno trovato nella ricerca una connessione mirata con la produzione e la presenza di sostanze ossidanti.

L'albero respiratorio è sicuramente il più esposto all'azione lesiva dei radicali liberi presenti nell'atmosfera respirata e da quelli prodotti in seguito all'assunzione, per via inalatoria di sostanze che ne incrementano la produzione.

Anche la performance degli atleti è stata osservata con grande attenzione nella speranza di trovare spiegazioni logiche sulle modificazioni repentine dello stato di preparazione, in assenza di cause apparenti.

Il polmone, com'è stato ampiamente dimostrato, è uno degli organi più soggetti al danno ossidativo per produzione endogena indotta da aria inquinata e per una caduta delle difese immunitarie.

Il nostro lavoro, partendo da un dato di certezza e cioè dall'azione antiossidante espletata dall'N-acetilcisteina con doppio meccanismo di azione e dall'importante ruolo svolto dalla vitamina C nei processi ossidoriduttivi, vuole dimostrare che si può avere una reale prevenzione nel broncospasmo indotto dall'esercizio fisico.

Abbiamo formulato un protocollo di ricerca della durata di 4 mesi ed abbiamo valutato 62 atleti divisi in 4 gruppi, di cui uno come gruppo controllo.

L'analisi dei dati ha confermato quanto da noi ipotizzato, sull'effettiva protezione e cura che la N-acetilcisteina e la vitamina C svolgono nei soggetti affetti da BIEF.

Tutti gli sportivi in trattamento hanno avuto una remissione completa della sintomatologia.

Parole chiave: Ossidazione - Danno polmonare - Esercizio fisico.

Resumens

Papel de los antioxidantes en el daño pulmonar. Nuestras experiencias.

Se han realizado numerosas investigaciones sobre los radicales libres.

En distintas patologías, responsables estatísticamente de enfermedades mortales y responsables de invalidez, se han encontrado conexiones directas con la producción y la presencia de sustancias oxidantes.

El árbol respiratorio es indudablemente el más expuesto a la acción de los radicales libres.

Ha sido incluso analizado el cambio de los atletas con la esperanza de encontrar explicaciones lógicas a los fallos imprevistos en la preparación.

El pulmón es uno de los órganos más sensible al daño oxidativo ligado a la producción endógena producida por la contaminación y por la disminución de las defensas inmunitarias.

Nuestro trabajo sobre el BIEF, a partiendo de un dato de certeza, es de la actividad antioxidante llevada a cabo por la N-acetilcisteina con doble mecanismo de acción y del importante papel desarrollado por la vitamina C en los procesos oxidoreductivos, pretende demostrar una prevención farmacológica del bronco espasmo inducido.

Han sido examinados 62 atletas, subdivididos en 4 grupos; el grupo D de control formado por 16 atletas sanos, grupos A, B, y C sin enfermedad asmática, pero con un episodio por lo menos de bronco espasmo procedente de esfuerzo.

La sintomatología presentaba tos, agobio torácico, disnea; algunos manifestaban un rendimiento atlético disminuido, dolor abdominal.

Los cuatro grupos superpuestos por el deporte practicado, la edad media, el sexo, han realizado un test de esfuerzo escalar con el treadmill, hasta el 80-85% de la frecuencia cardíaca máxima.

Pues bien, el examen espirométrico, antes del esfuerzo ha puesto de manifiesto volúmenes pulmonares estáticos y dinámicos normales.

Después del esfuerzo, se han efectuado espirometrías del 1', 5', 10', 20', 25', 30', para evaluar los principales parámetros de broncoconstrucción: ha sido considerada positiva una disminución del FEV1 y de PEF del 15-20% respecto a la basal.

Los atletas de los 3 grupos con por lo menos un episodio de BIEF en la anámnesis, han repetido la crisis durante o después del esfuerzo, antes del trentésimo minuto.

El grupo de control no presentaba síntomas o variaciones de los datos espirométricos.

El grupo A de deportistas con el BIEF que sometido a terapia con NAC 200 mg/día + Vitamina C 1 g/día por 4 meses, el grupo B constituido por deportistas con BIEF ha sido tratado con placebo, el grupo C formado también por atletas con BIEF no ha sido tratado, el grupo D de individuos sanos ha sido tomado como grupo de control.

Los atletas de los 4 grupos han realizado un programa de entrenamiento homogéneo durante 4 meses.

El análisis de los datos ha confirmado nuestra hipótesis sobre la actividad de protección y miado efectuado por la N-Acetilcisteína y Vitamina C en individuos con BIEF.

De hecho, todos los deportistas pertenecientes al grupo C han tenido una importante variación de los síntomas con desaparición completa de la enfermedad.

Parablas clave: Oxidación - Daño pulmonar - Actividad física.

Bibliografia

1. **De Martino G et al.** Monitoraggio ossidativo in ossigenoterapia iperbarica. Atti del Convegno «Monitoraggio in anestesia e rianimazione». Modena: MGA Ed. Scientifiche, 1991:137-49.
2. **Hessler JR et al.** Lipoprotein oxidation and lipoprotein induced cytotoxicity atherosclerosis, 1983;3:215-22.
3. **Novelli GP et al.** I radicali liberi dell'ossigeno e la mediana subacquea ed iperbarica. Atti del VII Congr Naz SIMSI. Palermo, 7-9 novembre 1986. Palermo: Litograf, 1986:423-32.
4. **Novelli GP.** Fluidity of mitochondrial and microsomal membranes in traumatic shock: studies by ESR. In: Novelli GP, Ursini, editors. Oxygen free radicals in shock. Basel: Karger, 1986:507-12.
5. **Powell RJ et al.** Oxygen free radicals: effects on red cell deformability in sepsis. Crit Care Med, 1991; 19(5):732-5.
6. **Saetta M, Di Stefano A, Turato G.** Infiammazione delle vie aeree. In: Asma e BPCO: similitudini e differenze. Firenze: Scientific Press, 1995:103-9.
7. **Minelli R, Rossi A.** Fisiologia della respirazione nel soggetto normale e nell'atleta. Pavia: La Goliardica Pavese, 1985:27-39.
8. **Todaro A.** Aggiornamenti e proposte per la pneumologia. Atti XXVII Congr Naz Fed Med Sportiva Ital. Taormina, 6-8 ottobre 1994. Med Sport 1994;47:401-5.
9. **Higgins BG, Britton JR, Chinin S, Cooper S, Burney PGJ, Tattersfield AE.** Comparison of bronchial reactivity and peak expiratory flow variability measurement for epidemiological studies. Am Rev Resp Dis 1992;145:588-93.
10. **Freed AN.** Models and mechanisms of exercise-induced asthma. Eur Res J 1995:1770-85.
11. **Edmunds AT, Tooley M, Godfrey S.** The refractory period after exercise-induced asthma, its duration and relation to severity of exercise. Am Rev Resp Dis 1978;117:247-54.