



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Modulo richiesta assegno

TUTOR	Nome e cognome Davide Agnoletti	
Fascia VRA	(compilazione a cura della Giunta)	<i>Punti</i>
<u>PRODUZIONE SCIENTIFICA ASSEGNISTI NELL'ULTIMO QUADRIENNIO</u>		<i>Punti</i>
Nome e n° mesi assegnista 1	-----	
Max. 4 lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed		
Nome e n° mesi assegnista 2	-----	
Max. 4 lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed		
Nome e n° mesi assegnista 3	-----	
Max. 4 lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed		
Nome e n° mesi assegnista 4	-----	



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Max. 4 lavori in extenso su riviste indicizzate PubMed	

Commissione proposta 3 commissari + 1 supplente	

TITOLO DEL PROGETTO			
Exercise Training Influences Gut Microbiota and Cardiovascular Health through inflammation control			
ASSEGNO FINANZIATO DA PROGETTO COMPETITIVO <i>(barrare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	<i>Punti</i>
SE IL FINANZIAMENTO È COMPETITIVO L'ENTE FINANZIATORE			
PROGETTO/ATTIVITÀ A SCOPO COMMERCIALE <i>(es. sperimentazione profit)</i>	<input type="checkbox"/> SI	<input checked="" type="checkbox"/> NO	
CARATTERISTICHE DEL PROGETTO <i>(biomedico/osservazionale/clinico-interventistico/multidisciplinare)</i>	Clinico-interventistico senza farmaco		
STATO DI APPROVAZIONE DEL PROGETTO DA PARTE DEL COMITATO ETICO <i>(se necessario per il tipo di studio barrare o evidenziare la casella corrispondente)</i>	<input type="checkbox"/> Ottenuto	<input checked="" type="checkbox"/> Da ottenere	
DESCRIZIONE DEL PROGETTO <i>(max 800 parole)</i>			<i>Punti</i>



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Stato dell'Arte e Razionale

Il tratto gastrointestinale umano ospita una vasta gamma di microrganismi che influenzano in modo significativo la nutrizione dell'ospite e molte funzioni metaboliche. I metaboliti batterici (come gli acidi grassi a catena corta) sembrano regolare la funzione e la migrazione dei neutrofili, ridurre la permeabilità della mucosa del colon, inibire le citochine infiammatorie e controllare l'ambiente redox nella cellula, il che potrebbe aiutare a ritardare i sintomi di affaticamento negli atleti. L'esercizio fisico sembra essere un fattore ambientale che può determinare cambiamenti nella composizione microbica intestinale qualitativa e quantitativa con possibili benefici per l'ospite. L'ipertensione arteriosa, le alterazioni dell'emodinamica centrale (pressione arteriosa aortica, rigidità aortica) e della funzione endoteliale sono fra i maggiori fattori di rischio cardiovascolare. In particolare la rigidità arteriosa è considerata un marker di rischio subclinico di eventi cardiovascolari, e capace di precedere e predire l'insorgenza di ipertensione e di danno d'organo. Tali fattori sono anche esacerbati in caso di disbiosi intestinale e alcuni metaboliti del microbiota intestinale sono stati associati alla regolazione del sistema renina-angiotensina-aldosterone, responsabile del controllo pressorio. Anche l'infiammazione sistemica e locale ha dimostrato di essere correlata all'ipertensione arteriosa ed alterazione dell'emodinamica centrale, con sviluppo di arteriosclerosi precoce ed invecchiamento vascolare. L'allenamento fisico è noto per produrre modificazioni cardiometaboliche positive, dalla riduzione della pressione arteriosa e della rigidità arteriosa al miglioramento del profilo del colesterolo e della funzione endoteliale. Tuttavia, la relazione tra l'effetto dell'allenamento fisico e la modifica del microbiota intestinale nei pazienti ipertesi, così come le informazioni sul ruolo dell'infiammazione sono ancora carenti in letteratura. D'altra parte, se è noto l'effetto infiammatorio sistemico della disbiosi intestinale, non è chiaro come questo influenzi l'emodinamica centrale, in particolare rigidità arteriosa. Il nostro studio mira a testare l'ipotesi che l'effetto benefico dell'allenamento fisico sulla salute cardiovascolare, in particolare stimata tramite l'emodinamica centrale non invasiva, sia associato a modifiche favorevoli del microbiota intestinale e che questa associazione comporti una riduzione dell'infiammazione e dello stress ossidativo. Dimostrare che il principale protagonista dell'interazione tra allenamento fisico, microbiota e salute cardiovascolare è l'infiammazione diffonderà una nuova luce sul campo. Ci aspettiamo di guidare ulteriori ricerche di base e cliniche per affrontare l'infiammazione e i suoi meccanismi come principale nemico della salute globale.

Obiettivi

- Verificare l'ipotesi che, in pazienti ipertesi in prevenzione primaria con fattori di rischio cardiovascolare, i benefici dell'esercizio fisico sulla salute cardiovascolare sono associati con cambiamenti della composizione del microbiota intestinale verso un profilo eubiotico, e a modificazioni favorevoli dell'emodinamica centrale.
- Mostrare che tale associazione impatta sulla modulazione dell'infiammazione e dello stress ossidativo.
- Verificare le alterazioni della composizione del microbiota intestinale nei partecipanti, a seguito della somministrazione dell'esercizio fisico, ed identificare patterns variabili o fissi del microbiota associati alle componenti dell'emodinamica centrale.

Metodologia (*descrizione del campione, principali tecniche utilizzate, aspetti biostatistici, fattibilità...*)



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

Studio clinico esplorativo interventistico non farmacologico, randomizzato in singolo cieco, seguito da studio prospettico di follow-up. I pazienti saranno randomizzati a ricevere un programma di intervento di 3 mesi di allenamento fisico o integrazione probiotica. Vedi schema dello studio, con indicati gli accertamenti clinici/biologici/strumentali che verranno eseguiti.

I pazienti ambulatoriali saranno reclutati dal personale medico ospedaliero (Medicina Interna Cardiovascolare, Ospedale Sant'Orsola, Bologna, Italia), previa verifica della presenza di criteri di inclusione/esclusione, qualora siano disposti a sottoscrivere il modulo di consenso informato. I medici di base del comune di Bologna individueranno anche eventuali pazienti idonei, che saranno indirizzati al personale medico ospedaliero per il reclutamento.

Criteri di inclusione:

- Presenza di ipertensione arteriosa;
- Età compresa fra 40 e 60 anni;
- Possesso del certificato di idoneità all'attività sportiva non agonistica;
- Volontà di firmare il consenso informato.

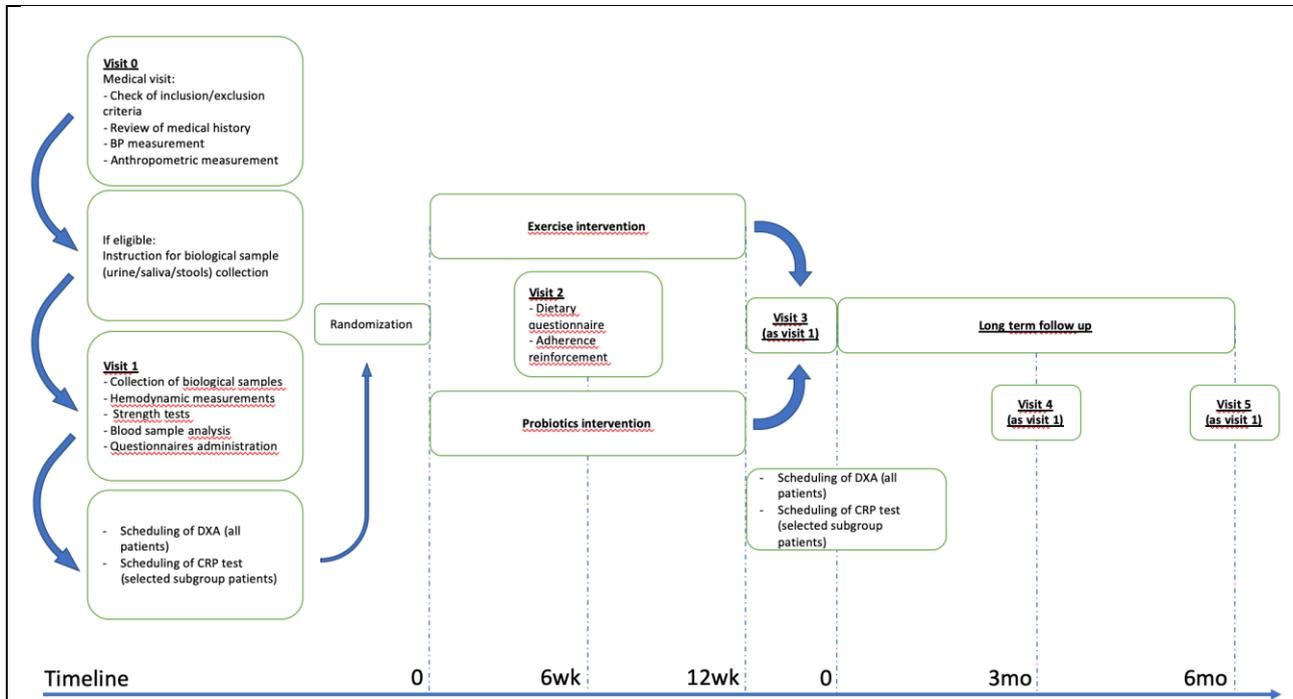
Criteri di esclusione:

- Fibrillazione atriale;
- Diabete mellito (tipo 1 e 2);
- Malattia tumorale attiva;
- Malattie infiammatorie intestinali;
- Scopenso cardiaco avanzato (classe NYHA III o IV);
- Recente trattamento antibiotico nel mese precedente;
- Recente infarto miocardico o ospedalizzazione per qualsiasi causa negli ultimi 6 mesi;
- Scarsa conoscenza della lingua italiana;
- Malattie polmonari che richiedano ossigenoterapia;
- Alterazioni neurologiche rilevanti che compromettano le funzioni cognitive o motorie;
- Sindrome depressiva severa;
- Gravidanza.

Poiché il presente protocollo è per uno studio pilota, non abbiamo riferimenti per calcolare la dimensione del campione. Ad ogni modo, (i) considerando precedenti studi pubblicati e il potere della biostatistica nell'identificare le variazioni del microbiota, (ii) al fine di avere un potere discriminatorio dei pattern di microbiota, (iii) considerando il numero di pazienti che possono essere reclutati da MMG e/o consulenti specialisti e (iv) in base al numero di personal trainer disponibili presso la nostra Accademia, miriamo a includere un set di dati completo di 100 pazienti (50 per ogni gruppo di intervento). A causa di un tasso di abbandono stimato di ~ 20%, si prevede di includere 70 partecipanti per gruppo.



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE



Risultati attesi

Ipotizziamo che i pazienti ipertesi nella prevenzione primaria abbiano una firma microbica intestinale disbiotica, che potrebbe essere un nuovo marker di invecchiamento vascolare precoce. In secondo luogo, prevediamo che l'allenamento fisico modificherà sia il microbiota intestinale che il profilo emodinamico e che esiste una relazione tra microbiota intestinale e modifiche emodinamiche centrali. In terzo luogo, ci aspettiamo che gli effetti benefici dell'allenamento fisico siano guidati da cambiamenti positivi nel sistema di stress ossidativo e modulatori infiammatori.

DESCRIZIONE DELLE ATTIVITÀ DELL'ASSEGNISTA

(per i **nuovi** assegni: max 400 parole; competenze richieste, scansione temporale della formazione, scansione temporale dell'attività, obiettivi primari e secondari)

(per i **rinnovi**: max 600 parole – da integrare con la relazione dell'assegnista; formazione raggiunta, attività effettuata, obiettivi raggiunti/competenze acquisite, formazione ancora da acquisire (se pertinente), scansione temporale dell'attività durante il rinnovo)

Punti

L'assegnista si inserirà in un progetto coordinato dalla Medicina Interna Cardiovascolare, centro di eccellenza della società europea (ESH) e italiana (SIIA) dell'ipertensione arteriosa. L'attività prevede che l'assegnista acquisisca completa autonomia nell'inquadramento diagnostico e terapeutico dei pazienti afferenti agli ambulatori dell'ipertensione arteriosa, nonché padronanza degli strumenti diagnostici non invasivi di misurazione dei parametri emodinamici centrali (quali rigidità arteriosa, pressione arteriosa centrale) e di funzione endoteliale (flow-mediated dilation, Glicocalice), ai fini principalmente dell'arruolamento e gestione di pazienti per lo studio in atto.

Obiettivi primari:

- Raggiungere autonomia nella gestione del paziente iperteso ambulatoriale (3 mesi di affiancamento; 9 mesi di attività supervisionata)



DIPARTIMENTO DI SCIENZE MEDICHE E CHIRURGICHE

- Appropriarsi delle tecniche di misura non invasiva dell'emodinamica centrale (tonometria arteriosa) e della funzione endoteliale (flow-mediated dilation; glicocalice) (1 mese di affiancamento; successiva autonomia fino alla fine del contratto)
- Arruolamento dei pazienti dello studio (secondo le tempistiche previste dallo studio)
- Collaborazione al coordinamento dello studio, programmazione visite ed esami (secondo le tempistiche previste dallo studio)
- Applicazione delle conoscenze e delle tecniche apprese per gli obiettivi dello studio (secondo le tempistiche previste dallo studio)
- Contribuire all'implementazione del database e all'elaborazione concettuale e pratica dell'analisi statistica, in particolare per gli obiettivi dello studio.

Obiettivi secondari:

- Apprendere elementi di biostatistica (3 mesi di apprendimento)
- Implementare nuovi e preesistenti database, con elaborazione concettuale e statistica dei dati.

SE RINNOVO, SI RICORDA DI ALLEGARE ANCHE LA RELAZIONE DELL'ASSEGNISTA CON LA SUA PRODUZIONE SCIENTIFICA.

Scheda attività assistenziale (se prevista)

ATTIVITÀ ASSISTENZIALI DELL'ASSEGNISTA/ N. ORE SETTIMANA
8 ore/settimana di ambulatorio ipertensione arteriosa
AZIENDA SANITARIA PRESSO CUI SI SVOLGERÀ L'ATTIVITÀ

Si ricorda che, come previsto dagli Accordi sull'impiego nell'attività assistenziale dei Titolari di assegni di ricerca, sottoscritti tra l'Università di Bologna e le Aziende Ospedaliere di riferimento, una volta stipulato il contratto con il vincitore della selezione, il tutor deve consegnare alla Direzione Medica Ospedaliera la relativa modulistica, nella quale andranno riportate le attività qui segnalate.