

# Il test del cammino dei 6 minuti\*

## Una misura rapida dello stato funzionale negli adulti anziani

Paul L. Enright, MD; Mary Ann McBurnie, PhD; Vera Bitter, MD; Russell P. Tracy, PhD;  
Robert McNamara, MD; Alice Arnold, PhD; Anne B. Newman, MD per il Cardiovascular Health Study

**Obiettivi:** Determinare le possibili variabili correlate alla distanza totale percorsa nel test del cammino dei 6 minuti (6MWD) in un campione di popolazione di adulti di età  $\geq 68$  anni.

**Metodi:** La coorte del Cardiovascular Health Study durante il settimo controllo annuale è stata sottoposta al test del cammino dei 6 minuti (6MWT) standardizzato.

**Risultati:** Hanno effettuato il test 2281 soggetti (68%) su 3333 partecipanti che avevano effettuato la visita clinica. Non si sono verificati eventi indesiderati. La media della 6MWD è stata di 344 m (DS, 88 m). Usando la metodica della regressione lineare, le variabili generali indipendenti associate con una minore 6MWD, nelle donne e negli uomini, sono state: età avanzata, peso maggiore, maggiore circonferenza vita, stretta di mano più debole, sintomi di depressione e riduzione delle capacità cognitive. Malattie o fattori di rischio indipendenti correlati con una minore 6MWD sono stati: ridotta PA alla gamba, uso di inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina e artrite per gli uomini e le donne; proteina C reattiva più elevata, ipertensione diastolica e basso FEV<sub>1</sub> per le donne, uso di digitale per gli uomini. I modelli di regressione lineare sono riusciti a spiegare il 30% circa della varianza nella 6MWD. Sono state in seguito descritte associazioni bivariate con una minore 6MWD: alterazioni nelle attività della vita quotidiana; riferito scarso stato di salute; minore cultura; razza non bianca; storia di malattia coronarica, attacchi ischemici transitori, ictus o diabete; alti livelli di proteina C reattiva, fibrinogeno o elevata conta leucocitaria.

**Conclusioni:** La maggior parte delle persone anziane residenti in comunità possono effettuare rapidamente e in maniera sicura, ambulatorialmente, questo test dello stato funzionale. Il test può essere usato per misurare clinicamente, in soggetti anziani, l'impatto di comorbidità multiple come malattie cardiovascolari, polmonari, artrite, diabete, disfunzioni cognitive e depressione, sulla capacità di esercizio e di resistenza. I valori predetti dovrebbero essere corretti secondo l'età del paziente, il sesso, l'altezza e il peso.

(CHEST Edizione Italiana 2003; 4:28-39)

**Parole chiave:** cammino dei 6 minuti; anziani; esercizio; stato funzionale; insufficienza cardiaca

**Abbreviazioni:** 6MWD = distanza percorsa nel cammino dei 6 minuti; 6MWT = test del cammino dei 6 minuti; AAI = indice caviglia-braccio; ACE = enzima di conversione dell'angiotensina; ADL = attività della vita quotidiana; ATS = American Thoracic Society; AVAS = trasformazione additiva e di stabilizzazione della varianza; BMI = indice di massa corporea; CHF = insufficienza cardiaca congestizia; CHS = Cardiovascular Health Study; CI = intervallo di confidenza; CVD = patologia cardiovascolare; LVM = massa ventricolare sinistra; MI = infarto del miocardio; MMSE = Mini-Mental State Examination; TIA = attacco ischemico transitorio

\*Da University of Alabama at Birmingham (Dr. Bittner), Birmingham, AL; PAD Clinical Trial Center (Dr. McBurnie), Seattle, WA; Pediatrics (Dr. Newman), University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; University of Vermont (Dr. Tracy); University of Arizona (Dr. Enright) e libero professionista (Dr. McNamara), Phoenix, AZ; University of Washington Coordinating Center (Dr. Arnold), Seattle, WA.

Questa ricerca è stata finanziata con i contratti dal N01-HC-85079 al N01-HC-85086, N01-HC-35129 e N01-HC-15103 del National Heart, Lung and Blood Institute.

Manoscritto ricevuto il 6 novembre 2001; revisione accettata il 6 giugno 2002.

Corrispondenza: Paul Enright, MD, 4460 East Ina Rd, Tucson, AZ 85718; e-mail: lungguy@aol.com

(CHEST 2002; 122:387-398)

La valutazione della capacità di percorrere camminando una certa distanza rappresenta una misura rapida ed economica della performance individuale e componente importante della qualità della vita; essa infatti riflette la capacità di svolgere le normali attività quotidiane o, di converso, il grado di limitazione funzionale del soggetto<sup>1</sup>. Il test del cammino dei 6 minuti (6MWT) può essere effettuato da molti pazienti anziani, deboli e fortemente limitati che non possono svolgere i test standard (più costosi) della cicloergometria massimale o dell'esercizio su tapis roulant<sup>2</sup>. I test del cammino, nei pazienti più anziani, sono più affidabili di altri tipi di

misure della performance individuale come le alzate temporizzate dalla sedia o i sollevamenti pesi<sup>3</sup>. È noto che la distanza percorsa nel cammino dei 6 minuti (6MWT) si riduce in diversi tipi di malattie, come le malattie polmonari ostruttive, l'insufficienza cardiaca, le artriti e le malattie neuromuscolari<sup>4,5</sup>.

Gli studi precedenti che hanno impiegato il 6MWT si sono limitati a pazienti con una singola patologia e non hanno considerato persone anziane estratte da un campione di popolazione di diverse comunità. Il Cardiovascular Health Study (CHS) è uno studio osservazionale prospettico su un campione della popolazione generale nato per valutare l'epidemiologia e i fattori di rischio associati con la patologia cardiovascolare (CVD) nell'età avanzata. Sono già state precedentemente descritte<sup>6</sup> le correlazioni delle quattro misure della performance individuale – velocità del passo, alzate temporizzate dalla sedia, forza della stretta di mano e pressione inspiratoria massimale – ottenute durante i controlli di base della coorte. Nel controllo di follow-up della coorte, è stato inserito il 6MWT standard, insieme con altri test sui fattori di rischio per malattie cardiovascolari e polmonari. Abbiamo ipotizzato che la 6MWT potesse essere associata con molti di questi fattori.

## MATERIALI E METODI

### *Popolazione dello studio*

I partecipanti del CHS sono stati scelti utilizzando una lista di eleggibilità di Medicare fornita dalla US Health Care Financing Administration per le quattro comunità partecipanti: Contea di Forsyth, North Carolina; Pittsburgh, PA; Contea di Sacramento, California e Contea di Washington, Maryland. Queste comunità si differenziano nelle proporzioni dei livelli di minoranze, educazione e reddito, grado di urbanizzazione, tassi di mortalità e disponibilità di assistenza sanitaria. I 5201 partecipanti della coorte iniziale dello studio sono stati reclutati ed esaminati dal 1989 al 1990. Nel 1992 e nel 1993 è stata arruolata una coorte aggiuntiva di 687 Afro-Americani per migliorare la rappresentatività dello studio. Il 6MWT è stato effettuato solo una volta, durante il settimo controllo clinico annuale della coorte originale e nel quarto controllo clinico annuale della coorte aggiuntiva (dal giugno 1996 al maggio 1997).

Sono stati utilizzati per l'inserimento nello studio i seguenti criteri di esclusione: istituzionalizzazione, malattia terminale; incapacità a deambulare, comunicare o fornire il consenso informato; possibilità di spostamento dall'area di residenza durante i successivi 3 anni. I partecipanti arruolati nel CHS erano più giovani, con maggiore livello culturale, nella maggioranza sposati e di razza bianca rispetto a coloro i quali hanno rifiutato o non erano eleggibili. Il disegno e il reclutamento del CHS sono descritti in dettaglio in altri lavori<sup>7,8</sup>. Il protocollo di ricerca è stato revisionato ed approvato da un comitato istituzionale di revisione per gli studi sugli esseri umani nei quattro centri clinici ed è stato ottenuto il consenso informato.

### *Esami*

I partecipanti allo studio hanno completato le interviste previste sia a casa che presso il centro così come controlli approfonditi

presso i centri in condizioni di base e durante le visite annuali. Non tutte le componenti sono state ripetute in ciascuna visita annuale. La statura è stata misurata, con un'approssimazione al centimetro più vicino, utilizzando uno stadiometro con ai piedi le calze e il peso è stato misurato utilizzando una bilancia a scala, ricalibrata mensilmente. La forza della stretta di mano è stata misurata utilizzando un dinamometro Jamar impostato alla seconda posizione di impugnatura. I partecipanti si trovavano seduti con i polsi in posizione neutra e il gomito flesso a 90°. La forza della stretta di mano è stata misurata tre volte per ciascuna mano ed è stato preso per la nostra analisi il valore più alto (in chilogrammi) della mano dominante del partecipante. È stato raccolto durante ciascun esame un elenco dei farmaci assunti<sup>9</sup>, ma non è stata specificata l'indicazione per ciascun farmaco.

I partecipanti hanno valutato il loro stato di salute generale rispondendo alla domanda: "Come giudicherebbe, in complesso, la sua salute (eccellente, molto buona, buona, discreta o scarsa)?" La limitazione delle attività strumentali della vita quotidiana (ADL) è stata definita come la difficoltà ad eseguire una delle seguenti attività: lavori domestici leggeri o pesanti, shopping, preparazione dei pasti, gestione economica e uso del telefono. I sintomi della depressione sono stati giudicati utilizzando la scala della depressione modificata, da 0 a 30, del Center for Epidemiologic Studies<sup>10</sup>. La variabile della categoria *depressione* (un umore, non una categoria diagnostica) è stata definita da un punteggio  $\geq 15$ . Un *buon supporto sociale* era stabilito con un punteggio  $\geq 12$  utilizzando una scala standard<sup>11</sup>. La funzione cognitiva è stata valutata da intervistatori esperti utilizzando un Mini-Mental Status Examination (MMSE) modificato<sup>12</sup>, su una scala di punteggi da 0 a 100 (incluso sia la serie dei 7 che la pronuncia di "mondo" al contrario). Tutte le misure descritte finora sono state effettuate durante la stessa visita in cui è stato somministrato il 6MWT.

Dal 1992 al 1993, abbiamo misurato la pressione arteriosa sistolica di ciascun soggetto sia alla caviglia (arteria tibiale) che al braccio destro (arteria brachiale) a riposo in posizione supina, utilizzando un Doppler portatile e in seguito abbiamo calcolato l'indice caviglia-braccio (AAI), una misura subclinica sensibile di ridotto flusso ematico alle gambe<sup>13</sup>. È stato prelevato il sangue a digiuno ed effettuato un esame emocromocitometrico e la conta leucocitaria, esami ematochimici e livelli di lipoproteine plasmatiche<sup>14</sup>. All'esame di base è stata dosata la proteina C-reattiva in ciascuna coorte<sup>15</sup>. L'ecocardiogramma è stato effettuato durante le visite dal 1995 al 1996<sup>16</sup>.

### *Valutazione di patologia cardiovascolare*

Durante i controlli di base è stato valutato lo stato di salute attraverso la diagnosi medica riferita dallo stesso paziente. In caso di riferite patologie cardiovascolari, si sono utilizzati criteri standard che comprendevano i farmaci utilizzati e l'esame di dati come la PA, ECG<sup>17</sup>, ecocardiografia e ultrasonografia carotidea<sup>18</sup> per la verifica della sussistenza e dell'entità. Gli eventi cardiovascolari verificatisi dopo la visita di base e prima del 6MWT sono stati studiati attraverso la visione dei referti medici e catalogati secondo dei criteri standard<sup>19</sup>.

### *Valutazioni polmonari*

La spirometria è stata eseguita secondo i criteri dell'American Thoracic Society (ATS)<sup>20</sup>, con i valori di riferimento ottenuti precedentemente dai componenti sani della nostra coorte<sup>21</sup>. Lo stato di fumatore di ciascun partecipante a ciascuna visita è stato classificato in: non fumatore, ex fumatore o fumatore, utilizzando le risposte del questionario respiratorio standard DLD-78 dell'ATS<sup>22</sup>.

I criteri di esclusione dal 6MWT comprendevano: uso regolare di un ausilio (bastone o girello); saturazione di ossigeno a

riposo < 90%; incapacità a deambulare per problemi muscolo-scheletrici; dolore al torace nelle 4 settimane precedenti; infarto cardiaco, angioplastica o cardiocirurgia nei 3 mesi precedenti; frequenza cardiaca < 50 battiti/min a riposo (eccetto se il medico o l'infermiere avessero escluso che la causa della bradicardia fosse un blocco AV o un problema di conduzione); frequenza cardiaca > 110 battiti/min a riposo; cambiamenti acuti dell'onda ST-T all'ECG; rifiuto del partecipante o giudizio dello staff clinico che il partecipante non sarebbe stato in grado di completare il cammino in sicurezza (a discrezione del tecnico). Queste esclusioni sono state probabilmente conservative escludendo molti partecipanti che avrebbero potuto effettuare il test per loro desiderio e in sicurezza, perché i medici non potevano essere presenti in clinica durante tutti gli esami per valutare e trattare i partecipanti sintomatici.

## 6MWT

Il 6MWT è stato condotto secondo dei protocolli standard<sup>23</sup>, utilizzando un corridoio con una lunghezza di 100 piedi delimitata da un nastro colorato sul pavimento. Ai partecipanti è stato detto che "lo scopo di questo test è di vedere a quale distanza può arrivare camminando per sei minuti". Quindi è stato spiegato loro di "camminare da un'estremità all'altra del corridoio al proprio passo, per coprire la maggiore distanza possibile". Ogni minuto i tecnici incoraggiavano i partecipanti con frasi standard "Sta andando bene" o "Continua ad andare bene" e fu specificato di non utilizzare altre frasi. I partecipanti potevano fermarsi o riposarsi durante il test, ma fu chiesto loro di ricominciare a camminare quanto prima potessero. I tecnici hanno utilizzato un contagiri meccanico per tener conto del numero dei giri completati e un timer elettronico con una suoneria che squillava 6 minuti dopo l'inizio del cammino. Prima dell'inizio del cammino e al termine dei 6 minuti, è stato mostrato ai partecipanti una scala della dispnea di Borg modificata<sup>24</sup>, stampata su un cartoncino, ed è stato chiesto loro di "indicare il suo grado attuale di mancanza di fiato" su una scala da "0 = nulla affatto" a "10 = molto, molto grave". Alla fine del cammino, è stato chiesto se avessero provato qualcuno dei seguenti sintomi specifici: dispnea, dolore toracico, confusione o dolore alle gambe o altri sintomi.

## Metodi statistici

Nelle analisi descrittive preliminari sono stati prodotti grafici delle frequenze, istogrammi e diagrammi con error bar per studiare le correlazioni bivariante con le distanze totali percorse. Per le associazioni bivariante sono stati utilizzati i test  $\chi^2$  di Pearson per valutare le correlazioni fra le variabili categoriche, le analisi dei test F della varianza per le correlazioni fra le variabili continue e categoriche e i test *t* per le correlazioni parziali fra le misure continue.

È stata effettuata un'analisi di regressione lineare multipla per determinare le relazioni tra la distanza totale percorsa e le variabili potenzialmente predittive. Le variabili sono state studiate per la linearità della relazione con la 6MWD utilizzando la trasformazione additiva e di stabilizzazione della varianza (AVAS) in S-Plus (StatSci; Seattle, WA)<sup>25</sup>. L'AVAS è una tecnica di regressione non parametrica che cerca di trovare trasformazioni uniformi che approssimano un modello additivo. Queste trasformazioni possono essere usate per suggerire forme funzionali appropriate per i modelli lineari standard. Sono state proposte trasformazioni lineari piecewise per l'AAI, la PA diastolica (solo nelle donne) e il MMSE, ed una forma quadratica per il peso che è stata approssimata per ridurre la collinearità fra i termini lineari e quadratici. I valori medi sono sembrati soglie ragionevoli per le trasformazioni piecewise. Le analisi sono state stratificate per sesso basandosi sui risultati delle analisi preliminari che proponevano diffe-

renze in alcune correlazioni in base al sesso, ma tutte le variabili inserite nel modello per un sesso, lo sono state anche per l'altro.

Sono state immesse una serie di regressioni stepwise in blocchi successivi di covariate. Le variabili candidate sono state suddivise nel modello nei seguenti gruppi: demografia (età, razza, indicatori di provenienza, minore o maggiore educazione scolastica); antropometria (indice di massa corporea [BMI], circonferenza vita, peso al quadrato, altezza in piedi e estensione delle braccia); malattie cliniche e subcliniche (prevalenza di diabete, artrite, angina, insufficienza cardiaca congestizia [CHF], claudicatio, infarto miocardio [MI], ictus e attacco ischemico transitorio [TIA], FEV<sub>1</sub>, AAI, PA sistolica e diastolica brachiale e tibiale), indici infiammatori (fibrinogeno, conta leucocitaria e proteina C-reattiva); abitudine al fumo (attualmente, mai o ex); variabili eocardiografiche (massa ventricolare sinistra [LVM], cinetica segmentaria di parete e percentuale di frazione d'accorciamento); farmaci ( $\beta$ -bloccanti, diuretici, vasodilatatori, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina [ACE], bloccanti dei canali del calcio, digitale, ipertensione, insulina, ipolipemizzanti e farmaci antinfiammatori non steroidei per entrambi i sessi ed estrogeni per le donne); e variabili della "funzione" (forza della stretta di mano, punteggio MMSE e punteggio di depressione). Per determinare le variabili candidate di ingresso e di uscita dal modello sono stati usati rispettivamente i valori di *p* 0.05 e 0.06. I termini piecewise sono stati inseriti nel modello basandosi sui test F parziali per la significatività simultanea di entrambi i coefficienti. Una volta che è stata completata la selezione stepwise, i modelli finali sono stati riesaminati utilizzando solo le variabili selezionate per minimizzare la quantità di dati persi. Utilizzando l'AVAS è stata riaffermata l'appropriatezza delle forme funzionali.

Non è stata effettuata correzione per le comparazioni multiple. Tutti i valori *p* sono presentati come misure relative della forza delle associazioni e non dovrebbero essere interpretate in maniera restrittiva a causa del notevole numero di test statistici effettuati. Le analisi sono state condotte utilizzando SPSS per Windows (Versione 9.0; SPSS; Chicago, IL)<sup>26</sup> e S-Plus<sup>27</sup>.

Dato che la 6MWD era associata con l'età, il sesso, la razza, l'altezza e il peso, le equazioni di riferimento per il sottoinsieme di partecipanti sani sono state elaborate utilizzando queste variabili come predittive della 6MWD in un modello di regressione lineare. Sono stati esclusi dal sottoinsieme sano i partecipanti con fattori associati ad una più breve 6MWD.

## RISULTATI

### Esclusioni dal 6MWT e sicurezza

Dei 3333 partecipanti che hanno partecipato alla visita clinica fra il 1996 e il 1997, circa un terzo sono stati esclusi o hanno scelto di non provare il 6MWT (Tabella 1). Sono stati inclusi nelle analisi di questo studio i 164 partecipanti che hanno incominciato il cammino, ma si sono fermati prima che fossero passati i 6 minuti (*partial completers*). I soggetti che hanno completato il cammino (*n* = 2117) erano in maniera significativa più sani per molti aspetti rispetto ai *partial completers* o coloro che non avevano effettuato il test (Tabella 2). I soggetti con malattie cardiovascolari comuni (storia di angina, MI, CHF, claudicatio, TIA o ictus) sceglievano di provare o completavano il test con meno probabilità. La metà della coorte che non aveva effettuato la visita clinica (e il 37% di coloro che avevano effet-

**Tabella 1—Partecipazione, Esclusione e Completamento del 6MWT**

Variabili	n. (%)
Rifiuta o incapace di partecipare	297 (6)
Intervistato fuori dalla clinica	1080 (23)
Eseguito visita clinica 9° anno	3333 (71)
Totale partecipanti 9° anno	4710 (100)
Dei 3333 pazienti che hanno eseguito la visita clinica del 9° anno	
Esclusi dal 6MWT per	766 (23)
Allarme all'ECG	31
Ausilio	331
Stenosi aortica	15
FC < 50 b/m' o > 110 b/m'	153
PA sistolica > 200 mmHg o diastolica > 110 mmHg	22
IM recente, angioplastica, bypass	7
Recente dolore toracico, dispnea o svenimento	84
SaO <sub>2</sub> a riposo < 90%	1
Discrezione del tecnico	122
Non hanno partecipato al 6MWT (ragione sconosciuta)	158 (5)
6MWT non provato	128 (4)
Rifiutato all'intervista	34
Fisicamente inabile	2
Discrezione del tecnico	58
Altro	34
6MWT parzialmente completato	164 (5)
Si rifiuta durante la descrizione del 6MWT	3
Fisicamente inabile	42
6MWT interrotto dal tecnico	88
Altra ragione, sconosciuta	31
6MWT completato con successo	2117 (64)

tuato la visita clinica ma senza provare il cammino) riferiva che il proprio stato di salute generale fosse soltanto discreto o scarso, rispetto al 16% dei soggetti che avevano completato il cammino.

Non si sono verificati eventi indesiderati in corrispondenza del test (nessun ricorso ad una valutazione o terapia d'urgenza). È stato chiesto a tutti i partecipanti se avessero sintomi al termine del cammino e approssimativamente il 75% ha detto di non averne (Tabella 3). I sintomi più comunemente riferiti erano il dolore alle gambe, dolore ai muscoli o alle articolazioni, disagio o stanchezza. Solo 29 partecipanti hanno riferito dolore al torace. Il 39% su 164 partecipanti *partial completers* ha lamentato sintomi nel momento dell'interruzione (rispetto al 24% di coloro i quali hanno camminato per gli interi 6 minuti); tuttavia la distribuzione dei sintomi non differiva nei due gruppi.

La distanza media percorsa è stata 362 m (1188 piedi) per gli uomini e 332 m (1089 piedi) per le donne. La distribuzione della 6MWD aveva una tendenza rivolta verso distanze più brevi.

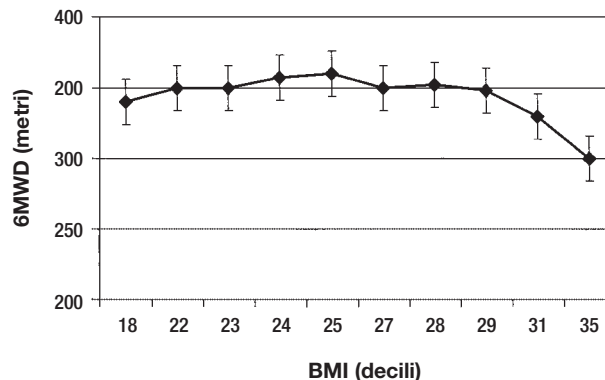


FIGURA 1. L'associazione del BMI per decili con la 6MWD. Nota la più breve distanza percorsa dai soggetti obesi anziani (BMI > 30).

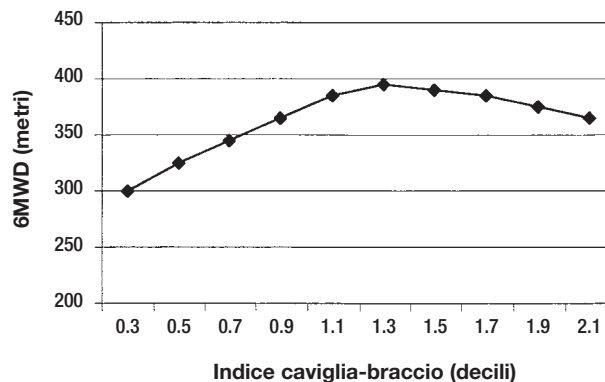


FIGURA 2. La correlazione tra l'AAI della PA sistolica e la 6MWD. È stato trovato un punto d'interruzione per un AAI di 1.10 per le donne e per un AAI di 1.20 negli uomini.

#### Associazioni bivariate e non lineari con la 6MWD

Si è trovata una correlazione non lineare del peso corporeo e il BMI con la 6MWD (Fig. 1). I pazienti con minor o maggior peso (o BMI) non hanno percorso distanze maggiori rispetto agli altri. La soglia superiore predittiva di una distanza più breve era per un BMI > 30 e un peso > 180 lb. Non abbiamo usato il BMI nei modelli successivi perché esso forzava una correlazione specifica fra il peso e l'altezza, che è predittore meno forte nel modello rispetto all'utilizzo solo del peso o del peso quadrato.

È stata trovata anche un'associazione non lineare fra la PA alla caviglia (e l'AAI) con la 6MWD sia negli uomini che nelle donne (Fig. 2). L'analisi AVAS ha suggerito un punto d'interruzione per un AAI di 1.1 nelle donne e di 1.2 negli uomini. Si è trovato anche un punto d'interruzione (a 69 mmHg) nella relazione tra PA diastolica (brachiale) e 6MWD nelle donne (Fig. 3).

Per quanto riguarda le variabili significativamente correlate con la 6MWD, la Tabella 4 elenca i loro valori medi per ciascun quintile della 6MWD; sono indicate le percentuali per ciascuna variabile cate-

**Tabella 2—Comparazione dei partecipanti allo studio che hanno completato il 6MWT, partial completers e coloro i quali non sono stati sottoposti al test\***

Caratteristiche	Completato il 6MWT (n = 2117)	Partial Completers (n = 164)	Eseguita visita ma non il 6MWT† (n = 1052)	Nessuna visita clinica (n = 1377)	Valore p‡
Età	77 (4)	78 (5)	79 (5)	81 (6)	< 0.001
Sesso maschile	40.3	32.9	40.3	35.2	0.005
Razza non bianca	13.9	20.7	20.8	17.4	< 0.001
Educazione minore della scuola superiore	22.4	22.6	27.0	35.8	< 0.001
Circonferenza vita, cm	96 (12)	99 (16)	98 (14)	98 (14)	< 0.001
Peso, lb	159 (30)	162 (38)	161 (35)	151 (36)	0.33
Altezza, cm	164 (9)	162 (10)	163 (10)	160 (10)	< 0.001
Angina	18.0	23.8	30.4	30.9	< 0.001
IM	8.5	15.9	15.3	17.4	< 0.001
CHF	5.3	6.1	15.4	18.0	< 0.001
Ictus	3.6	5.5	11.0	13.4	< 0.001
TIA	2.8	5.5	4.9	6.2	< 0.001
Claudicatio	2.2	5.5	4.3	5.6	< 0.001
Diabete	13.3	14.6	16.8	8.4	< 0.001
Artrite	28.5	36.9	42.7	37.4	< 0.001
Fumatore	6.4	11.8	8.6	9.1	0.008
LVM all'ecocardiografia	147 (48)	140 (39)	158 (51)	153 (53)	< 0.001
ADL limitate	0.14 (0.44)	0.13 (0.39)	0.61 (1.1)	1.20 (1.8)	< 0.001
Discreto o scarso stato di salute	15.6	27.4	37.1	50.5	< 0.001
Punteggio di depressione	5.1 (4.5)	5.9 (4.6)	7.1 (5.3)	7.4 (6.2)	< 0.001
Funzione cognitiva	93 (8)	91 (10)	88 (14)	73 (25)	< 0.001

\*I dati sono presentati come media (DS) o %.

†Questa categoria comprende i partecipanti che sono venuti in clinica ma si sono rifiutati di effettuare il test, o sono stati esclusi dal test o sono stati incapaci di effettuare il test per problemi fisici, cognitivi o di attrezzatura.

‡I valori p non sono stati corretti, ma testati per un trend fra le categorie (quattro righe).

**Tabella 3—Sintomi riferiti alla fine del 6MWT\***

	Completers	Partial completers	Totale
Nessun sintomo	517/2,117 (24)	64/164 (39)	581/2,281 (25)
Dolore toracico	24 (4)	5 (6)	29 (4)
Vertigine	115 (19)	13 (17)	128 (19)
Dolore alle gambe	204 (34)	26 (33)	230 (34)
Altri sintomi†	254 (43)	34 (44)	288 (43)

\*\*I dati sono presentati come n./totale (%) o n. (%).

†La maggioranza di questi sintomi era dolore muscolare o articolare, disagio o stanchezza (n = 184). Altri sintomi includevano anche la mancanza di fiato, tensione o oppressione toracica, wheezing (n = 27); astenia generale o stanchezza (n = 26); vertigini o problemi di equilibrio (n = 14); nausea (n = 6) e sintomi vari (n = 31). Alcuni partecipanti hanno riferito più di un sintomo alla fine del test.

rica. I fattori di malattia e di rischio che si trovavano con maggiore probabilità nel più basso quintile della distanza percorsa erano: storia di malattia cardiovascolare, diabete, scarsa funzionalità polmonare e stretta di mano debole, elevati fibrinogeno, proteina C-reattiva e conta leucocitaria. Non hanno percorso lunghe distanze i partecipanti che riferivano limitazioni nelle ADL, stato di salute da discreto a scarso, più sintomi di depressione e quelli con bassa funzione cognitiva (basso punteggio MMSE). Sebbene

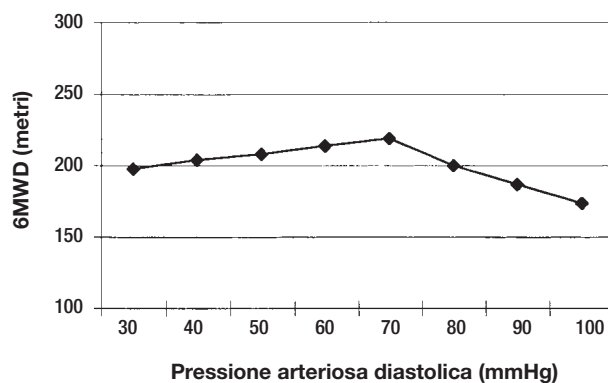


FIGURA 3. La correlazione della PA diastolica con la 6MWD nelle donne anziane. È stato trovato un punto d'interruzione per una PA diastolica di 69 mmHg.

vi fosse una tendenza ad avere riscontri ecocardiografici anormali nei soggetti che non hanno camminato molto, essa non raggiungeva la significatività.

#### *Predittori indipendenti della 6MWD nei modelli di regressione*

Le Tabelle 5 e 6 mostrano i correlati indipendenti della 6MWD, utilizzando modelli di regressione sesso-specifico, stepwise, lineare. Con i modelli

**Tabella 4—Associazioni bivariate con la distanza percorsa durante il 6MWT\***

Caratteristiche	Quintile della distanza totale percorsa					Valore p†
	1 3-278 m	2 279-332 m	3 333-367 m	4 368-412 m	5 ≥ 413 m	
Età, anni	78.8 (5.0)	78.1 (4.4)	77.3 (4.2)	76.7 (4.0)	76.2 (3.3)	< 0.001
Sesso maschile	30.1	33.4	38.5	44.7	52.5	< 0.001
Razza non bianca	19.0	17.1	16.4	11.8	7.4	< 0.001
Educazione minore della scuola superiore	29.8	28.4	23.1	18.3	12.1	< 0.001
BMI	27.5 (5.4)	27.3 (4.5)	26.8 (4.0)	26.4 (3.8)	25.8 (3.3)	< 0.001
Circonferenza vita, cm	99 (15)	98 (13)	96 (12)	96 (12)	94 (11)	< 0.001
Peso, lb	158 (36)	159 (31)	159 (29)	159 (28)	159 (28)	0.65
Altezza, cm	161 (9)	162 (9)	164 (9)	165 (9)	167 (9)	< 0.001
Angina	21.1	21.2	17.3	15.4	17.3	0.020
IM	13.7	9.6	6.8	7.3	7.6	< 0.001
CHF	8.7	6.7	3.5	3.8	4.0	< 0.001
Ictus	6.7	4.9	2.6	3.0	1.3	< 0.001
TIA	6.7	4.9	2.6	3.0	1.3	0.001
Claudicatio	5.9	2.0	1.3	2.1	0.7	< 0.001
Diabete	18.1	12.5	14.0	13.3	8.7	< 0.001
Artrite	36.4	38.9	27.6	19.8	22.8	< 0.001
PA sistolica, mmHg	138 (21)	136 (19)	135 (20)	136 (19)	134 (18)	0.003
PA diastolica, mmHg	69 (11)	70 (10)	69 (11)	70 (11)	71 (10)	0.065
AAI	1.07 (0.19)	1.10 (0.17)	1.14 (0.15)	1.13 (0.12)	1.16 (0.13)	< 0.001
FEV1, L	1.7 (0.57)	1.8 (0.53)	1.9 (0.57)	2.1 (0.56)	2.3 (0.59)	< 0.001
Forza della stretta di mano, kg	24.8 (8.6)	26.0 (9.0)	27.8 (9.4)	29.7 (9.5)	32.0 (9.8)	< 0.001
Proteina C-reattiva	3.7 (7.0)	3.2 (6.0)	3.3 (6.3)	2.8 (6.0)	2.0 (3.0)	< 0.001
Fibrinogeno	335 (64)	325 (65)	327 (64)	314 (54)	310 (61)	< 0.001
ln (WBC)	1.83 (0.28)	1.81 (0.25)	1.78 (0.28)	1.77 (0.28)	1.74 (0.25)	< 0.001
Fumatore	8.9	6.6	7.3	6.6	4.5	0.019
LVM all'ecocardiografia‡	147 (54)	147 (49)	144 (46)	145 (43)	148 (45)	0.97
Percentuale di accorciamento frazionale all'ecocardiografia‡	41.6 (9.2)	41.6 (9.0)	41.9 (8.4)	41.6 (7.8)	42.4 (8.6)	0.30
Moderata-grave anomalia della cinetica segmentaria di parete	3.4	2.7	1.9	2.1	1.9	0.15
Moderata-grave riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra	2.7	3.1	1.9	2.1	1.7	0.20
ADL limitate	0.26 (0.67)	0.16 (0.44)	0.11 (0.32)	0.09 (0.31)	0.05 (0.27)	< 0.001
Discreto o scarso stato di salute	29.8	19.2	16.0	10.8	6.0	< 0.001
Punteggio di depressione	6.2 (4.8)	5.6 (4.6)	5.4 (4.6)	4.6 (4.1)	4.2 (3.9)	< 0.001
Funzione cognitiva, MMSE	89.8 (11)	92.0 (7.7)	93.3 (7.4)	93.9 (6.7)	95.9 (4.8)	< 0.001

\*I dati sono presentati come media (DS) o %. ln = logaritmo naturale.

†I valori p non sono stati corretti, ma testati per un trend fra i quintili della distanza totale percorsa.

‡Per molti soggetti mancano i dati di queste variabili ecocardiografiche.

finali si riesce a spiegare circa il 30% della varianza nella 6MWD. In due cliniche le distanze erano del 7% più basse (Hagerstown, MD e Pittsburgh, PA). L'età e la circonferenza vita si sono confermate fortemente correlate con la 6MWD. Gli effetti non lineari del peso e dell'AAI sono rimasti anch'essi forti predittori della 6MWD. Nei modelli finali sono persistite differenze fra le razze. Invece, il diploma di scuola superiore è diventato discriminante non significativa considerando le variabili di malattia inserite nel modello. Nelle donne sono rimasti correlati significativi la PA diastolica, la funzionalità polmonare, l'artrite e il livello di proteina C-reattiva.

L'unica variabile ecocardiografica significativa in tutti i modelli era l'anormalità da moderata a grave del movimento della parete ventricolare sinistra

nelle donne ( $p = 0.002$ ). Dato che hanno effettuato questo esame solo 776 donne, la forza globale di questo modello era ridotta e quindi abbiamo scelto di non inserire le variabili ecocardiografiche nei modelli finali. Nessuna delle variabili ecocardiografiche era significativa in alcun modello per gli uomini, mentre l'uso della digitale e degli ACE-inibitori erano associati con una bassa 6MWD e l'uso dei farmaci ipolipemizzanti con una più alta 6MWD.

Nell'ultima fase di inserimento dei gruppi di variabili nei modelli, si sono rivelate significative tre variabili funzionali: punteggio al MMSE, punteggio dei sintomi della depressione e forza della stretta di mano. Quando inseriti nei modelli, la razza e la cultura hanno perso molta importanza. I partecipanti con migliori livelli cognitivi, minori sintomi di

**Tabella 5—Modelli di regressione lineare predittivi la 6MWD per le donne (n = 1094), con le stesse variabili nel modello per uomini e donne\***

Blocchi	Modello originale			Variabili funzione aggiunte		
	Coefficiente (ES)	95% CI	Valore p	Coefficiente (ES)	95% CI	Valore p
<b>Demografia</b>						
Età alla 9° visita, anni	- 4.4 (0.58)	- 5.5 to - 3.3	< 0.001	- 3.4 (0.59)	- 4.6 to - 2.3	< 0.001
Razza nera	- 14.6 (7.1)	- 28.5 to -0.66	0.040	- 11.4 (7.2)	- 25.6 to 2.8	0.115
Educazione minore della scuola superiore	- 6.2 (5.6)	- 17.1 to 4.8	0.269	5.1 (5.8)	- 6.3 to 16.5	0.381
<b>Clinica</b>						
Wake Forest	Riferimento			Riferimento		
Università della California, Davis	0.05 (6.6)	- 12.8 to 12.9		- 6.1 (6.5)	- 18.9 to 6.7	
Hagerstown	- 15.7 (7.1)	- 29.5 to - 1.9		- 25.2 (7.1)	- 39.0 to - 11.4	
Pittsburgh	- 35.4 (6.6)	- 48.3 to - 22.5		- 41.3 (6.5)	- 54.1 to - 28.5	
<b>Antropometria</b>						
Circonferenza vita, cm	- 1.50 (0.28)	- 2.06 to - 0.95	< 0.001	- 1.23 (0.28)	- 1.79 to - 0.68	< 0.001
Peso (approssimato), lb	0.36 (0.15)	0.07 to 0.66	0.016	0.16 (0.15)	- 0.15 to 0.46	0.313
Peso quadrato (approssimato), lb	- 0.006 (0.001)	- 0.009 to - 0.003	< 0.001	- 0.007 (0.002)	- 0.010 to - 0.003	< 0.001
<b>Clinica</b>						
AAI			0.006			0.006
≤ 1.1	78.6 (25.3)	28.9 to 128.3		78.4 (24.6)	30.1 to 126.8	
> 1.1	- 5.93 (30.0)	- 64.8 to 52.9	0.002	- 13.3 (29.6)	- 71.3 to 44.8	< 0.001
<b>PA diastolica, mmHg</b>						
< 69		- 0.41 to 0.91		0.23 (0.33)	- 0.41 to 0.87	
> 69	0.25 (0.34)	- 2.2 to - 0.62	< 0.001	- 1.4 (0.39)	- 2.2 to - 0.67	< 0.001
FEV <sub>1</sub> , L	- 1.4 (0.40)	25.9 to 49.8	< 0.001	35.9 (6.0)	24.1 to 47.7	0.001
Artrite	37.8 (6.1)	- 31.5 to - 12.4	0.008	- 17.0 (4.9)	- 26.6 to - 7.4	0.021
Prevalenza di ictus o TIA	- 21.9 (4.9)	- 46.8 to - 7.0	0.002	- 22.9 (9.9)	- 42.3 to - 3.5	0.002
ln (proteina C-reattiva)	- 26.9 (10.1)	- 12.4 to - 2.8		- 7.4 (2.4)	- 12.2 to - 2.6	
	- 7.6 (2.5)					
<b>Farmaci</b>						
ACE-inibitori (per qualunque ragione)	- 29.4 (7.1)	- 43.4 to - 15.5	< 0.001	- 27.1 (6.9)	- 40.7 to - 13.6	< 0.001
Digitale	- 10.0 (9.1)	- 27.9 to 7.8	0.270	- 9.2 (9.0)	- 26.9 to 8.4	0.305
Ipolipemizzanti	4.5 (6.8)	- 8.9 to 17.9	0.513	3.6 (6.7)	- 9.4 to 16.7	0.586
<b>Funzione</b>						
<b>Punteggio MMSE</b>						
≤ 95				0.89 (0.44)	0.02 to 1.76	< 0.001
> 95				5.6 (1.4)	2.9 to 8.4	
<b>Forza della stretta di mano</b>						
Punteggio di depressione				1.7 (0.45)	0.78 to 2.54	< 0.001
				- 1.4 (0.49)	- 2.3 to - 0.41	0.005

\*Vedi Tabella 4 per il significato delle abbreviazioni

depressione e maggiore forza della stretta di mano hanno camminato più distante.

I seguenti fattori non erano correlati indipendenti della distanza percorsa ( $p < 0.01$ ) nei modelli finali: livello culturale, altezza, fumo di sigaretta, malattia cardiaca coronaria prevalente (storia di MI, angina, CHF, ictus o claudicatio) o l'uso di diversi farmaci cardiovascolari (diuretici, anti-ipertensivi, vasodilatatori,  $\beta$ -bloccanti e bloccanti dei canali del calcio) o farmaci antinfiammatori non steroidei, insulina o estrogeni per la donna.

### Equazioni di riferimento per la 6MWD

Circa un terzo dei 2115 pazienti che hanno completato il 6MWT sono rimasti nel gruppo dei sani (Tabella 7). Le 437 donne sane hanno percorso una media di 367 m (intervallo di confidenza [CI] 249-479

m) e i 315 uomini sani hanno percorso una media di 400 m (CI 280-532 m). I 71 partecipanti afro-americani sani hanno percorso in media 40 m meno rispetto agli altri. La relazione dell'età con la 6MWD era lineare. Non si sono trovati nei modelli predittivi della 6MWD termini di interazione significativi nel gruppo dei sani per sesso e razza con età, altezza o peso. Il totale della varianza nella 6MWD spiegata dal modello ( $R^2$ ) è stata solo il 20%. In media, i 752 partecipanti sani hanno camminato solo il 10.5% in più dell'intero gruppo che ha completato il test.

### DISCUSSIONE

Abbiamo appurato che la maggior parte delle persone anziane può eseguire con tutta sicurezza il 6MWT per ottenere rapidamente una misura del

**Tabella 6—Modelli di regressione lineare predittivi la 6MWD per gli uomini (n = 715), con le stesse variabili nel modello per uomini e donne\***

Blocchi	Modello originale			Variabili funzione aggiunte		
	Coefficiente (ES)	95% CI	Valore p	Coefficiente (ES)	95% CI	Valore p
<b>Demografia</b>						
Età alla 9° visita, anni	-3.3 (0.70)	-4.7 to -1.9	< 0.001	-2.0 (0.72)	-3.4 to -0.58	0.006
Razza nera	-38.8 (9.6)	-57.5 to -20.0	< 0.001	-25.4 (9.7)	-44.5 to -6.3	0.009
Educazione minore della scuola superiore	-17.2 (7.1)	-31.1 to -3.3	0.015	-3.3 (7.3)	-17.6 to 11.0	0.652
Clinica			0.001			0.001
Wake Forest	Riferimento			Riferimento		
Università della California, Davis	15.0 (8.5)	-1.8 to 31.7		7.6 (8.4)	-9.0 to 24.1	
Hagerstown	-11.9 (9.4)	-30.2 to 6.5		-19.8 (9.3)	-38.1 to -1.5	
Pittsburgh	-11.5 (8.6)	-28.4 to 5.4		-17.5 (8.6)	-34.3 to -0.6	
<b>Antropometria</b>						
Circonferenza vita, cm	-2.8 (0.59)	-3.99 to -1.69	< 0.001	-1.97 (0.59)	-3.13 to -0.81	0.001
Peso (approssimato), lb	0.73 (0.23)	0.29 to 1.18	0.001	0.36 (0.23)	-0.09 to 0.81	0.117
Peso quadrato (approssimato), lb	-0.010 (0.003)	-0.015 to -0.004	0.001	-0.009 (0.003)	-0.014 to -0.003	0.002
<b>Clinica</b>						
AAI			< 0.001			< 0.001
≤ 1.1	119 (24)	72.7 to 165.7		106 (23)	59.7 to 151.8	
> 1.1	-36 (44)	-122.0 to 49.1		-26 (43)	-110 to 58	
PA diastolica, mmHg	0.27 (0.53)	-0.78 to 1.32	0.271	-0.04 (0.52)	-1.07 to 0.99	0.237
< 69	0.64 (0.54)	-0.41 to 1.69		0.83 (0.53)	-0.21 to 1.87	
> 69	8.2 (5.3)	-2.2 to 18.6		7.3 (5.2)	-2.9 to 17.6	
FEV <sub>1</sub> , L	-17.8 (6.8)	-31.1 to -4.5	0.121	-13.6 (6.7)	-26.8 to -0.4	0.162
Artrite	-27.0	-47.7 to -6.2	0.009	-26.1 (10.4)	-46.5 to -5.7	0.043
Prevalenza di ictus o TIA	10.6	-11.4 to 0.92	0.011	-2.0 (3.2)	-8.2 to 4.3	0.012
ln (proteina C-reattiva)	-5.2 (3.1)		0.096			0.536
<b>Farmaci</b>						
ACE-inibitori (per qualunque ragione)						
Digitale	-24.5 (7.9)	-40.0 to -9.0	0.002	-23.5 (7.7)	-38.7 to -8.3	0.002
Ipolipemizzanti	-34.6 (9.2)	-52.7 to -16.6	< 0.001	-31.6 (9.0)	-49.3 to -13.8	0.001
Funzione	27.8 (9.5)	9.2 to 46.5	0.003	24.0 (9.4)	5.6 to 42.4	0.010
<b>Punteggio MMSE</b>						
≤ 95				2.1 (0.51)	1.06 to 3.05	< 0.001
> 95				5.0 (1.9)	1.37 to 8.72	
Forza della stretta di mano				1.2 (0.40)	0.40 to 1.96	0.003
Punteggio di depressione				-1.5 (0.72)	-2.9 to -0.10	0.036

\*Vedi Tabella 4 per il significato delle abbreviazioni

proprio stato funzionale. Forse siamo i primi ricercatori a descrivere le associazioni della 6MWD con alterazioni delle ADL; stato di salute riferito; cultura; razza; storia di malattia coronarica, TIA, ictus o diabete; e indici infiammatori: (proteina C-reattiva, fibrinogeno e conta leucocitaria).

Il test del cammino dei 12 minuti è stato introdotto nel 1968 come una guida per valutare l'idoneità fisica<sup>28</sup> e successivamente applicato ai pazienti con BPCO<sup>29</sup>. È stato in seguito trovato che la riduzione del tempo a 6 minuti non riduceva significativamente l'utilità del test<sup>23</sup>. Il 6MWT si è rivelato importante per l'alta correlazione, negli adulti di mezza età<sup>30-32</sup> e nelle persone anziane<sup>2,33</sup>, con le risposte al carico di lavoro, della frequenza cardiaca, della saturazione d'ossigeno e della dispnea rispetto all'ergometria standard su bicicletta e ai test sul tapis roulant.

### Correlati antropometrici

In questa analisi, l'età, il peso e la circonferenza vita sono associati in maniera indipendente con la distanza percorsa ed esiste anche un'associazione con la velocità del passo e le alzate temporizzate dalla sedia effettuate durante l'esame base<sup>6</sup>. La riduzione graduale della massa muscolare scheletrica e della forza che si verifica generalmente con l'età<sup>34,35</sup> (oltre alle malattie debilitanti che non abbiamo considerato) sono probabilmente responsabili della ridotta distanza percorsa dai soggetti con età > 85 anni. L'alta statura è associata con un miglior passo, il che rende il cammino più efficace, comportando probabilmente una maggiore distanza percorsa dagli uomini e dalle donne più alte. Una volta avvenuta la correzione per altri fattori, inclusa l'altezza, si è visto che gli uomini anziani non hanno camminato più delle donne anziane (in un modello che includeva

**Tabella 7—Equazioni di riferimento per la 6MWD ricavate dal sottogruppo sano di 437 donne e 315 uomini**

Per la distanza totale percorsa in metri dalle donne:

$$493 + (2.2 \times \text{altezza}) - (0.93 \times \text{peso}) - (5.3 \times \text{età}), \text{ con l'altezza espressa in centimetri e il peso in chilogrammi}$$

Per gli uomini, aggiungere 17 m. Sottrarre 100 m per il limite inferiore del range di normalità.

Per la distanza percorsa in yarde per le donne:

$$539 + (6.1 \times \text{altezza}) - (0.46 \times \text{peso}) - (5.83 \times \text{età}), \text{ con l'altezza espressa in pollici e il peso in libbre}$$

Per gli uomini, aggiungere 18 yarde. Sottrarre 109 yarde per il limite inferiore del range di normalità.

I criteri applicati in sequenza per escludere i partecipanti dal sottogruppo sano:

Artrite all'anca o al ginocchio, 576 esclusi

FEV<sub>1</sub> < 70% del predetto, 406 esclusi

Basso AAI (< 0.90) o alto (> 1.5), 108 esclusi

Storia di ictus, TIA o claudicatio, 84 esclusi

Diabetici in terapia farmacologica, 74 esclusi

Peso o circonferenza vita > 95° percentile, 55 esclusi

Squilibrio cognitivo (punteggio MMSE < 80), 39 esclusi

Ipertensione diastolica (> 90 mmHg), 21 esclusi

\*I punti di interruzione sesso-specifici per obesità sono stati > 90 kg per le donne e 101 kg per gli uomini e per un'alta circonferenza vita 118.5 cm per le donne e 116 cm per gli uomini.

sia gli uomini che le donne; questi dati non sono qui riportati).

L'obesità aumenta il carico di lavoro per un determinato livello di esercizio, comportando probabilmente una più breve distanza percorsa dai partecipanti con maggiore peso corporeo o BMI. In media, i partecipanti che erano obesi, con un BMI > 30, hanno camminato circa l'85% della distanza completata dai soggetti con peso nella media. Sebbene il BMI sia un utile indice clinico di obesità, le analisi esplorative hanno suggerito che una specifica forma funzionale di peso/altezza quadrato non era ottimale per descrivere le relazioni del peso e dell'altezza con la 6MWD. La circonferenza vita era più fortemente associata con la 6MWD rispetto al BMI.

Una volta effettuata nel nostro studio la correzione per età, sesso, altezza, peso e altri fattori, si è visto che gli uomini e le donne anziane afro-americane hanno camminato per una minore distanza rispetto agli uomini e alle donne di razza bianca. Ricercatori in Giappone hanno riportato di recente che la media della 6MWD di uomini e donne sane anziane giapponesi<sup>36</sup> era simile a quella trovata nei bianchi<sup>37,38</sup>.

### Correlati cardiovascolari

I partecipanti con anamnesi positiva per qualunque malattia cardiovascolare (storia di angina, MI, insufficienza cardiaca, TIA o ictus) non hanno camminato più lontano degli altri (Tabella 4). Questo si è

verificato anche nello studio di Tucson<sup>37</sup>. Gli uomini che praticavano ACE-inibitori o digitale, invece, hanno percorso una distanza di circa il 90% maggiore degli altri. Questo si è verificato probabilmente perché essi prendevano questi farmaci per l'insufficienza cardiaca<sup>39</sup>, causa di dispnea da sforzo, la quale limita la tolleranza all'esercizio<sup>40</sup>. Prendeva ACE-inibitori circa il 42% degli uomini e delle donne con riferita insufficienza cardiaca e la metà di essi digitale. L'uso di questi farmaci è forse un indicatore di una maggiore gravità clinica della CHF; comunque sia, gli uomini che prendevano farmaci ipolipemizzanti hanno camminato il 7% in più delle persone dello stesso sesso. Circa il 25% degli uomini con storia di MI e il 29% di quelli con claudicatio praticavano farmaci ipolipemizzanti. Sebbene questi farmaci siano marker di malattia vascolare, è probabile che il loro uso migliori la distanza percorsa in questi pazienti; uno studio futuro su questi farmaci dovrebbe comprendere questa possibilità utilizzando la 6MWD come misura dei risultati<sup>41</sup>.

Nelle analisi bivariate, si sono trovate tendenze non significative a percorrere distanze più brevi solamente per i partecipanti con anomalie ecocardiografiche e, nei nostri modelli, erano associate in maniera indipendente con la 6MWD solo le anomalie della cinetica di parete nelle donne. Era già stata descritta la mancanza di correlazione delle variabili ecocardiografiche con la capacità di esercizio nei pazienti con insufficienza cardiaca manifesta<sup>42</sup>, forse perché le misure ecocardiografiche vengono effettuate a riposo.

Sia le malattie periferiche vascolari cliniche che subcliniche (claudicatio e basso AAI) sono associate in modo bivariato con una 6MWD sostanzialmente minore (Tabella 4). Nei modelli multivariati, abbiamo utilizzato due termini per l'AAI (piecewise) dato che abbiamo trovato un punto d'interruzione nella relazione tra l'AAI e la 6MWD. La più alta 6MWD è stata vista quando l'AAI era circa 1.1 (Fig. 3). La 6MWD si riduce se l'AAI è più alto o più basso di 1.1. Gli studi precedenti sull'AAI suggeriscono che un basso AAI è associato con una malattia periferica vascolare<sup>33</sup>, mentre un alto AAI può essere dovuto ad una perdita della compliance arteriosa<sup>43</sup>.

### Correlati polmonari

Abbiamo trovato che, nelle donne, un basso FEV<sub>1</sub> era un forte ed indipendente predittore di un basso 6MWD. Un basso FEV<sub>1</sub> è comunemente dovuto a malattie ostruttive polmonari come la BPCO (dovuta a decenni di fumo di sigarette) e l'asma, ma è anche ridotto in malattie che restringono i volumi polmonari. Alcuni ricercatori in passato hanno utilizzato la 6MWD come misura della gravità della BPCO e come misura dei risultati negli studi sul

trattamento della BPCO<sup>23,31,44,45</sup>. Noi abbiamo trovato che, nelle donne anziane di questa coorte, il FEV<sub>1</sub> è anche associato con la velocità del passo e la forza della stretta di mano<sup>6</sup>. L'essere fumatori è associato in entrambi gli studi in modo bivariato con una distanza percorsa significativamente ridotta, mentre nei modelli sesso-specifici, lo stato di fumatore è stato sostituito da indici di malattie subcliniche che è noto essere causate dal fumo.

### *Altri correlati*

Studi precedenti che hanno impiegato il cammino dei 6 minuti non hanno considerato le misure dei sintomi della depressione, lo stato mentale (MMSE), le limitazioni delle ADL, lo stato di salute riferito o la forza della stretta di mano, tutti fattori che abbiamo scoperto essere indipendentemente associati con la 6MWD. Un punteggio di 1 U superiore nel MMSE era associato con una distanza percorsa maggiore di 6 m nelle donne ed una correlazione simile è stata trovata anche negli uomini. I valori medi della 6MWD del 7% più bassi riscontrati in due delle quattro cliniche potrebbero essere dovuti al fatto che i tecnici in queste cliniche escludevano meno frequentemente i partecipanti deboli o fornivano meno incoraggiamento a camminare più distante (malgrado il tentativo di standardizzare i messaggi); oppure ciò potrebbe essere dovuto a differenze non misurate nelle popolazioni di quelle comunità.

La forza della stretta di mano è una misura diretta della potenza muscolare scheletrica delle mani, ma è anche un indice di forza muscolare globale, di resistenza e disabilità<sup>46</sup>. E, nei nostri modelli, è rimasta un predittore forte, indipendente (lineare) della 6MWD sia per gli uomini che per le donne. La forza media della stretta di mano era di 23 kg per le donne e di 40 kg per gli uomini nei gruppi d'età di 65-69 anni. Per un incremento di 10 kg della forza della stretta di mano, gli uomini e le donne hanno camminato in media 14 m più lontano. Uno studio finlandese ha dimostrato che la forza muscolare e la velocità del passo può essere incrementata sostanzialmente dall'esercizio fisico (sia allenamento di resistenza che di potenza) nelle donne anziane<sup>47</sup>.

Una limitazione di questo studio è che sono stati esclusi dal cammino un terzo dei partecipanti con, generalmente, un più scarso stato di salute rispetto ai soggetti che hanno effettuato il test; tuttavia, la loro esclusione ha ridotto la forza delle analisi solo nel rilevare associazioni con queste malattie. I soggetti inseriti nello studio e coloro i quali si sono recati presso le cliniche per gli esami fra il 1996 e il 1997 (la sola volta in cui è stato effettuato il 6MWT) erano ancora vivi e in migliore salute rispetto alle persone anziane in istituti od ospedali.

### *Equazioni di riferimento per la 6MWD*

La 6MWD media nel sottogruppo sano dei partecipanti era di 367 m (CI 249-479 m) per le donne e 400 m (CI 280-532 m) per gli uomini. Età, sesso, razza, altezza e peso erano tutti predittori statisticamente significativi della 6MWD nel sottogruppo dei sani, suggerendo che questi fattori dovrebbero essere tenuti in considerazione confrontando la 6MWD di un dato paziente rispetto alle persone anziane sane; tuttavia le equazioni di riferimento ottenute con questo modello sono riuscite a spiegare solo il 20% della variazione nella 6MWD. Il quinto percentile della 6MWD per i partecipanti sani, il quale può essere considerato il limite inferiore del range normale, era circa il 75% del valore predetto (media meno limite inferiore del range normale: 400 m - 100 m = 300 m per gli uomini).

La nostra equazione di riferimento ci dà i valori predetti (medie) delle 6MWD che sono sostanzialmente inferiori rispetto a quelli pubblicati da precedenti ricercatori<sup>37,48</sup>. Le nostre equazioni di riferimento predicono distanze rispettivamente di 430 m e 464 m per una donna e un uomo bianco di 67 anni di media statura e peso, mentre uno studio di 290 adulti sani a Tucson, AZ<sup>37</sup>, predice distanze di 466 m e 544 m; lo studio di Rikli e Jones<sup>48</sup>, che ha arruolato 7183 adulti anziani di 21 stati, predice distanze circa il 50% maggiori delle nostre (624 m e 689 m, rispettivamente per la stessa donna e uomo).

La nostra scelta dei criteri di esclusione dei partecipanti dal sottogruppo sano non è probabilmente il motivo delle minori distanze, dato che abbiamo escluso più dei due terzi della coorte; ancora il sottogruppo sano ha camminato solo una media del 10.5% più distante rispetto all'intera coorte che ha completato il test. Lo studio di Rikli e Jones<sup>48</sup> ha reclutato pazienti utilizzando pubblicità sui quotidiani, riviste e giornali (comportando quindi una soglia di reclutamento rivolta verso individui in salute), mentre i nostri partecipanti erano un campione basato sulla popolazione. I partecipanti allo studio di Rikli e Jones hanno effettuato un riscaldamento di 8-10 min ed esercizi di stretching prima di incominciare il test, hanno camminato in gruppi di 3-6 su un tracciato rettangolare e sono stati istruiti a "camminare più veloce che potessero comodamente, cercando di coprire la massima distanza possibile", mentre i nostri partecipanti non si sono riscaldati, hanno camminato da soli e sono stati istruiti a camminare da un'estremità all'altra del corridoio al proprio passo, per coprire più terreno possibile.

Potrebbero essere state le differenze nel reclutamento dei partecipanti e le istruzioni per il test a determinare le minori distanze percorse dai nostri partecipanti rispetto ad altri studi. L'ATS ha recen-

temente pubblicato dettagliate linee guida per l'esecuzione del 6MWT<sup>49</sup> che dovrebbero essere seguite dai ricercatori che studiano attentamente un gruppo di persone sane selezionate. Questo nuovo documento afferma che "non è necessaria una prova pratica nelle maggior parte delle situazioni cliniche, ma dovrebbe essere tenuta in considerazione". Il 6MWT del CHS effettuato nel 1996 è stato eseguito esattamente in accordo con le linee guida del 2002 dell'ATS, tranne che le istruzioni fornite ai partecipanti del CHS erano di "camminare da un'estremità all'altra del corridoio *al proprio passo*, cercando di coprire il maggior terreno possibile". In accordo con le nuove linee guida ATS, dovrebbe essere detto ai pazienti "Ricordi che lo scopo è di camminare *il più lontano possibile* per sei minuti, ma di non correre o passeggiare". Questa piccola, in apparenza, differenza nelle istruzioni ha potuto determinare che i partecipanti più anziani del CHS non abbiano camminato così rapidamente come avrebbero fatto se fossero state fornite loro le nuove istruzioni raccomandate dall'ATS.

Il 6MWT dovrebbe essere utile per misurare i cambiamenti dello stato funzionale (preintervento e postintervento) in clinica, ma è necessaria un'attenzione particolare nell'utilizzo delle equazioni di riferimento attualmente disponibili, per determinare se la 6MWD di un determinato paziente sia normale o bassa. In accordo con la review dell'ATS degli studi sul 6MWT finora pubblicati, l'incremento dovuto all'effetto di apprendimento era compreso in media da 0 al 17%. La performance normalmente raggiunge un plateau dopo due test effettuati nell'arco di una settimana. I risultati di riproducibilità di uno studio di 112 pazienti con BPCO stabile e grave suggeriscono che è necessario un miglioramento di più di 70 m nella 6MWD dopo l'intervento per essere al 95% fiduciosi che il miglioramento sia significativo<sup>50</sup>.

Riassumendo, la maggior parte delle persone anziane residenti in comunità possono effettuare il 6MWT. I fattori associati con una minore distanza percorsa sono simili a quelli associati con una minore sottrazione d'ossigeno durante l'esercizio massimale già riportati da altri ricercatori. Gli aspetti unici misurati da questo studio comprendono la funzione cognitiva, i sintomi della depressione, le limitazioni delle ADL, gli indici infiammatori e l'uso di farmaci cardiovascolari.

#### APPENDICE: ISTITUZIONI PARTECIPANTI

##### E PRINCIPALI RICERCATORI

Facoltà di Medicina di Wake Forest, Gregory L. Burke, MD; Centro di Interpretazione ECG, Università di Wake Forest, Pentti Rautaharju, MD, PhD; Università della California, Davis, John Robbins, MD, MHS; Università Johns Hopkins, Linda P.

Fried, MD, MPH; Centro di Interpretazione RMN, Università Johns Hopkins, Nick Bryan, MD, PhD e Norman J. Beauchamp, MD; Università di Pittsburgh, Lewis H. Kuller, MD; Centro di Interpretazione Ecocardiografia (controllo base), Università della California, Irvine, Julius M. Gardin, MD; Centro di Interpretazione Ecocardiografia (follow-up), Georgetown Medical Center, John Gottdiener, MD; Centro di Interpretazione Ecocardiografia, New England Medical Center, Boston, Daniel H. O'Leary, MD; Laboratorio Centralizzato Analisi Ematiche, Università del Vermont, Russell P. Tracy, PhD; Centro di Interpretazione Polmonare, Università dell'Arizona, Tucson, Paul Enright, MD; Centro di Interpretazione Retinica, Università del Wisconsin, Ron Klein, MD; Centro di Coordinamento, Università di Washington, Richard A. Kronmal, PhD e Ufficio Progetto National Heart, Lung, and Blood Institute, Diane Bild, MD, MPH.

#### BIBLIOGRAFIA

- Guralnik J, Branch L, Cummings S, et al. Physical performance measures in aging research. *J Gerontol Med Sci* 1989; 44:M141-M146
- Peeters P, Mets T. The 6 minute walk as an appropriate exercise test in elderly patients with chronic heart failure. *J Gerontol* 1996; 51A:M147-M151
- Jette AM, Jette DU, Ng J, et al. Are performance-based measures sufficiently reliable for use in multicenter trials? *J Gerontol* 1999; 54A:M3-M6
- McGavin CR, Artvinli M, Naoue H, et al. Dyspnea, disability, and distance walked: comparison of estimates of exercise performance in respiratory disease. *BMJ* 1978; 2:241-243
- Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. Prediction of mortality and morbidity with a six minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270:1702-1707
- Hirsch CH, Fried LP, Harris T, et al. Correlates of performance-based measures of muscle function in the elderly: The Cardiovascular Health Study. *J Gerontol* 1997; 52A:M192-M200
- Fried LP, Borhani NO, Enright PL, et al. The Cardiovascular Health Study: design and rationale. *Ann Epidemiol* 1991; 1:263-276
- Tell GS, Fried LP, Hermanson B, et al. Recruitment of adults 65 years and older as participants in the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol* 1993; 3:358-366
- Psaty BM, Lee M, Savage PJ, et al. Assessing the use of medications in the elderly: methods and initial experience in the Cardiovascular Health Study. *J Clin Epidemiol* 1992; 45:683-692
- Orme J, Reis J, Herz E. Factorial and discriminant validity of the CES-D scale. *J Clin Psychol* 1986; 42:28-33
- Cohen S, Mermelstein R, Kamarck T, et al. Measuring the functional components of social support. In: Saranson IG, Saranson BR, eds. *Social support: theory, research and application*. Dordrecht, The Netherlands: Martinus Nijhoff, 1985
- Teng EL, Chui HC. The modified Mini-Mental State (3MS) Examination. *J Clin Psychol* 1987; 48:314-318
- Newman AB, Siscovick DS, Manolio TA, et al. Ankle-arm index as a marker of atherosclerosis in the Cardiovascular Health Study. *Circulation* 1993; 88:837-845
- Tracy RP, Bovill EG, Fried LP, et al. The distribution of coagulation factors VII and VIII and fibrinogen in adults over 65 years old: results for the Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2:509-519
- Tracy RP, Lemaitre R, Psaty BM, et al. Relationship of C-reactive protein to risk of cardiovascular disease in the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:1121-1127

- 16 Gardin JM, Wong ND, Bommer W, et al. Echocardiographic design of a multicenter investigation of free-living elderly subjects: The Cardiovascular Health Study. *J Am Soc Echocardiogr* 1992; 5:63-72
- 17 Furberg CD, Manolio TA, Psaty BM, et al. Major electrocardiographic abnormalities in persons aged 65 years and older: The Cardiovascular Health Study. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1329-1335
- 18 O'Leary DH, Polak JF, Wolfson SK, et al. Use of sonography to evaluate carotid atherosclerosis in the elderly: Cardiovascular Health Study. *Stroke* 1991; 22:1155-1163
- 19 Ives DG, Fitzpatrick AL, Bild DE, et al. Surveillance and ascertainment of cardiovascular events: The Cardiovascular Health Study. *Ann Epidemiol* 1995; 5:278-285
- 20 American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:1285-1298
- 21 Enright PL, Kronmal RA, Higgins M, et al. Spirometry reference values for women and men 65-85 years of age: Cardiovascular Health Study. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:125-133
- 22 American Thoracic Society. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. *Am Rev Respir Dis* 1978; 6(part 2):7-23
- 23 Butland RJA, Pang J, Gross ER, et al. Two, six, and 12 minute walking tests in respiratory disease. *BMJ* 1982; 284:1607-1608
- 24 Wilson RC, Jones PW. A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnea during exercise. *Clin Sci* 1989; 76:277-282
- 25 Tibshirani R. Estimating transformations for regression via additivity and variance stabilization. *J Am Stat Assoc* 1988; 83:394-405
- 26 Norusis MJ. SPSS for Windows, base system user's guide, release 9.0. Chicago, IL: SPSS, 1998
- 27 S-Plus guide to statistical and mathematical analysis, version 3.2. Seattle, WA: StatSci, 1993
- 28 Cooper KH. A means of assessing maximal oxygen intake. *JAMA* 1968; 203:201-204
- 29 McGavin CR, Gupta SP, McHardy GJR. Twelve minute walking test for assessing disability in chronic bronchitis. *BMJ* 1976; 1:822-823
- 30 Langenfeld H, Schneider B, Grimm W, et al. The six minute walk test: an adequate exercise test for pacemaker patients? *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; 13:1761-1765
- 31 Spence DPS, Hay JG, Carter J, et al. Oxygen desaturation and breathlessness during corridor walking in COPD: effect of oxitropium bromide. *Thorax* 1993; 48:1145-1150
- 32 Bernstein ML, Despars JA, Singh NP, et al. Re-analysis of the 12 minute walk in patients with COPD. *Chest* 1994; 105:163-167
- 33 Montgomery PS, Gardner AW. The clinical utility of a six minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:706-711
- 34 Fleg JL, Lakatta EG. Role of muscle loss in the age-associated reduction in  $\text{V}_{\text{O}_2\text{max}}$ . *J Appl Physiol* 1988; 65:1147-1151
- 35 Tolep K, Kelsen SG. Effect of aging on respiratory skeletal muscles. *Clin Chest Med* 1993; 3:363-378
- 36 Teramoto S, Ohga E, Ishii T, et al. Reference value of six-minute walking distance in healthy middle-aged and older subjects [letter]. *Eur Respir J* 2000; 15:1132-1133
- 37 Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1384-1387
- 38 Troosters T, Gosselink R, Decramer M. Six minute walking distance in healthy elderly subjects. *Eur Respir J* 1999; 14:270-274
- 39 DeBrock V, Mets T, Romagnoli M, et al. Captopril treatment of chronic heart failure in the very old. *Gerontology* 1994; 49:148-152
- 40 Lipkin DP, Scriver AJ, Crake T, et al. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *BMJ* 1986; 292:653-655
- 41 Bittner V. Six-minute walk test in patients with cardiac dysfunction. *Cardiologia* 1997; 42:897-902
- 42 Franciosa JA, Levine TB. Lack of correlation between exercise capacity and indices of resting LV performance in heart failure. *Am J Cardiol* 1981; 47:33-39
- 43 Montgomery PS, Gardner AW. The clinical utility of a six-minute walk test in peripheral arterial occlusive disease patients. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46:706-711
- 44 Mak VHF, Bugler JR, Roberts CM, et al. Effect of arterial oxygen desaturation on six minute walk distance, perceived effort, and perceived breathlessness in patients with airflow limitation. *Thorax* 1993; 48:33-38
- 45 Wijkstra PJ, TenVergert EM, vanderMark ThW, et al. Relation of lung function, maximal inspiratory pressure, dyspnoea, and quality of life with exercise capacity in patients with COPD. *Thorax* 1994; 49:468-472
- 46 Rantanen T, Guralnik JM, Rantala RS, et al. Disability, physical activity, and muscle strength in older women: The Women's Health and Aging Study. *Arch Phys Med Rehab* 1999; 80:130-135
- 47 Sipila S, Multanen J, Kallinen M, et al. Effects of strength and endurance training on isometric muscle strength and walking speed in elderly women. *Acta Physiol Scand* 1996; 156:457-464
- 48 Rikli RE, Jones CJ. Functional fitness normative scores for community-residing older adults, ages 60-94. *J Aging Phys Activity* 1999; 7:162-181
- 49 American Thoracic Society. Guidelines for the six minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:111-117
- 50 Redelmeier DA, Bayoumi AM, Goldstein RS, et al. Interpreting small differences in functional status: the six minute walk test in chronic lung disease patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1278-1282