

Fisiopatologia dell'esercizio. Adattamenti vascolari

Evasio Pasini

Laboratorio di Fisiopatologia Cardiovascolare, Fondazione Salvatore Maugeri, IRCCS, Centro Medico, Gussago (BS)

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 343-346)

Ricevuto il 30 novembre 1999; accettato il 30 gennaio 2000.

Per la corrispondenza:

Dr. Evasio Pasini

Laboratorio di
Fisiopatologia
Cardiovascolare
Fondazione Salvatore
Maugeri, IRCCS
Centro Medico
Via Pinidolo, 23
25064 Gussago (BS)

Il mantenimento dell'adeguato flusso ai muscoli scheletrici durante sforzo è la condizione fondamentale per rifornire i muscoli che lavorano dei combustibili (metaboliti) e del comburente (ossigeno) necessari per garantire l'adeguata produzione di energia. Durante sforzo si assiste pertanto ad adattamenti vascolari di origine centrale (cardiaca) o periferica (vascolari). Giocano un ruolo importante nell'omeostasi perfusoria anche altre variabili come il tipo di fibre muscolari (glicolitiche od ossidative), la densità dei capillari, il numero dei mitocondri e delle fibrocellule muscolari così come la capacità di diffusione dei metaboliti tra capillare ematico e miocita e la distribuzione dell'ossigeno mediata dall'emoglobina.

Adattamenti vascolari durante sforzo nell'individuo sano

Gli adattamenti che avvengono durante sforzo sono anche il risultato di modificazioni intrinseche metaboliche-strutturali dei muscoli scheletrici e del letto capillare circostante.

Il flusso ematico all'interno dei muscoli scheletrici cambia non solo a seconda del tipo di sforzo e con l'incrementare dello sforzo stesso, ma anche a seconda del tipo di fibra coinvolta nell'esercizio. Il muscolo è composto da due tipi di fibre: quelle bianche, adatte a contrazioni veloci ma fugaci, a metabolismo anaerobico glicolitico; quelle rosse, lente ma adatte a contrazioni durature, a metabolismo aerobico ossidativo. Il patrimonio individuale di tali fibre dipende dalla genetica (specie per le fibre bianche) e dall'allenamento fisico (specie per le fibre rosse). Studi sperimentali eseguiti con

microsfere fluorescenti nell'individuo sano non allenato hanno dimostrato che durante la fase iniziale dello sforzo non esistono differenze significative di distribuzione del flusso tra i due tipi di fibre. Tuttavia se lo sforzo continua si assiste ad un aumento del flusso (2-3 volte) nel distretto muscolare a prevalenti fibre rosse a discapito di quello a prevalenti fibre bianche^{1,2}. Questo adattamento è verosimilmente dovuto alla riduzione delle resistenze vascolari nel distretto "rosso". La ridistribuzione del flusso descritta non avviene se l'individuo svolge un'attività lavorativa che richiede l'uso della muscolatura o svolge attività sportiva.

L'attività fisica continua aumenta anche il numero di capillari. Il conseguente aumento del *network* capillare consente la migliore diffusione dei metaboliti dal sangue ai tessuti ed una più fine regolazione delle resistenze vascolari poiché i capillari stessi regolano le resistenze vascolari attraverso specifici sfinteri.

È interessante notare che durante l'esercizio è necessario che la distribuzione della portata cardiaca avvenga in modo armonico ed ottimale tra i vari tessuti, organi ed apparati che formano l'individuo.

Con Zelis e Flaim³ si possono schematicamente identificare tre categorie di tessuti-organi-apparati:

- muscoli coinvolti nello sforzo (gambe, tronco, respiratori e cuore);
- organi la cui attività catabolica-anabolica è stimolata durante lo sforzo (fegato, tessuto adiposo, ecc.);
- tessuti-organi-apparati non coinvolti durante lo sforzo.

La distribuzione ottimale della portata cardiaca si ottiene quando non esistono differenze significative del rapporto flusso/metabolismo (valutato come estrazione ar-

tero-venosa di ossigeno) tra le tre categorie. Nell'individuo sano questo rapporto è ottimale.

Adattamenti vascolari durante sforzo nel paziente con scompenso cardiaco

Flusso periferico. L'aspetto relativo al flusso ematico periferico è ancora controverso. Sino ad una decina di anni fa si pensava che la riduzione del flusso periferico, osservata da alcuni ricercatori nel paziente scompensato, fosse responsabile della scarsa tolleranza all'esercizio. Infatti si era visto che durante sforzo il flusso si riduceva di circa 5 volte rispetto al controllo sano. Tale riduzione era dovuta principalmente all'aumento delle resistenze periferiche più che all'incapacità del miocardio di mantenere un'adeguata gittata⁴. Questo dato è confermato da alcuni studi che hanno evidenziato come dopo trapianto cardiaco si otteneva un miglioramento della portata cardiaca da sforzo ma occorre mesi per normalizzare le resistenze periferiche⁵. Tuttavia alcuni recenti studi hanno dimostrato un flusso periferico durante sforzo normale o ai limiti inferiori della normalità nella metà dei pazienti scompensati. Nonostante ciò, questi pazienti hanno gli stessi sintomi (scarsa tolleranza allo sforzo) ed evidenze metaboliche (elevato rilascio di lattato) dei pazienti con ridotto flusso⁶⁻⁸. Queste osservazioni hanno suggerito che probabilmente esistono categorie diverse di pazienti che, pur avendo simile sintomatologia, hanno momenti fisiopatologici diversi e/o più o meno sovrapposti che coinvolgono il distretto vascolare e direttamente il miocardio scheletrico. Dal punto di vista terapeutico l'identificazione di queste differenze può indirizzare verso scelte terapeutiche diverse: migliorare il flusso periferico con vasodilatatori e/o migliorare il metabolismo intrinseco del muscolo scheletrico con interventi specifici quali molecole con attività metabolica e/o programmi dedicati di training che sembrano incrementare la tolleranza allo sforzo⁹.

Tuttavia è indispensabile considerare l'individuo che compie lo sforzo nel suo insieme valutando la ridistribuzione del flusso su tutto l'organismo¹⁰. È assai probabile che, poiché nel paziente con scompenso cardiaco cronico durante sforzo l'incremento di portata cardiaca è limitato ed il distretto muscolare deve essere privilegiato nella distribuzione di flusso (fino anche a rilevare valori di normalità), vengano penalizzati altri tessuti, che non sono direttamente coinvolti nell'esercizio (ad esempio, il fegato ed il tessuto adiposo) ma importanti per il mantenimento del metabolismo generale.

Il flusso ematico periferico può essere modulato dal sistema neuroendocrino con catecolamine e renina-angiotensina, e dall'endotelio, il cui ruolo come organo capace di produrre sostanze in grado di influenzare la dinamica vascolare è sempre più evidente.

Del sistema neuroendocrino si è già detto.

Riteniamo interessante sottolineare che l'endotelio produce almeno tre molecole dotate di attività vasodilatante: l'ossido nitrico, il fattore iperpolarizzante e la prostaciclina. Tuttavia la stessa struttura produce anche molecole vasocostrittrici come il trombossano e l'endotelina. La sintesi di queste molecole è in stretto rapporto con lo stress fisico che il sangue esercita sulla parete del vaso e con il sistema neuroendocrino¹¹. Quindi il mantenimento del tono vascolare è il risultato del dialogo tra sostanze vasocostrittrici e vasodilatatrici presenti nel sangue e/o rilasciate dall'endotelio.

Recenti studi condotti in pazienti con scompenso cardiaco hanno evidenziato che in questa patologia la produzione basale di ossido nitrico non è alterata, mentre la stimolazione della sintesi con acetilcolina è ridotta a causa di una specifica riduzione dell'attività degli enzimi che sintetizzano ossido nitrico^{12,13}. L'importanza di tali effetti è stata evidenziata nelle arterie che forniscono sangue ai distretti muscolari come la radiale e la femorale. In aggiunta è stato dimostrato che nello scompenso cardiaco la produzione di ossido nitrico durante sforzo è compromessa¹¹.

Dati molto simili sono stati ottenuti valutando il ruolo della prostaciclina. Infatti, tale molecola è importante nel mantenimento del flusso scheletrico durante sforzo¹⁴ e la sua sintesi è compromessa nello scompenso cardiaco¹⁵.

Diverso comportamento hanno le molecole endoteliali con attività vasocostrittrice. In particolare la produzione di endotelina (molecola dotata di attività costrittiva 1000 volte superiore all'adrenalina) è aumentata nello scompenso cardiaco e correla in modo significativo con la capacità all'esercizio più di altre molecole con la stessa attività¹⁶.

Non è ancora chiaro se le modificazioni endoteliali siano causa o conseguenza della patologia, anche se possono rappresentare la presenza di una spirale fisiopatologica che indubbiamente contribuisce al peggioramento dei sintomi della malattia. È invece accertato che l'alterazione della regolazione del tono vasale endotelio-dipendente è diversa a seconda dei distretti vascolari studiati, della durata dello scompenso e dell'eziopatogenesi della malattia¹¹.

Misurazione del flusso ematico periferico. Esistono diverse tecniche per valutare il flusso periferico del paziente con scompenso cardiaco. Analizziamo le più usate.

Termodiluizione. È una tecnica invasiva. Essa infatti necessita dell'inserimento di un catetere nella vena femorale. Di solito il catetere viene spinto in profondità nella vena al fine di misurare il flusso venoso di sicura origine muscolare. Il posizionamento del catetere è di fondamentale importanza. Per una misurazione attendibile è necessario evitare che esso tocchi la parete del vaso. In aggiunta è opportuno eseguire diverse misurazioni (due-tre) iniettando soluzione salina fredda in boli op-

pure in infusione costante. Tra i vantaggi di questa tecnica si deve sicuramente ricordare che con essa è possibile il prelievo di campioni ematici venosi indispensabili per la valutazione dei metaboliti rilasciati dal muscolo periferico. In aggiunta la misurazione è ripetibile ed utilizzabile sia a riposo che durante sforzo^{16,17}.

Washout di ¹³³xenon. Si basa sulla valutazione della clearance di ¹³³xenon dopo iniezione intramuscolare locale (di solito nel quadricipite femorale) dello stesso isotopo. Un sensore sensibile alle emissioni radioattive, collegato con sistema di registrazione, è posizionato nelle vicinanze del punto dell'iniezione e fissato sulla cute con cerotto adesivo. Il flusso viene calcolato tenendo conto del coefficiente di distribuzione del ¹³³xenon tra muscolo e sangue. Sebbene questa tecnica non sia cruenta ha alcune limitazioni: l'iniezione intramuscolare è dolorosa, la tecnica sottostima il flusso, non ne è consigliabile l'uso per misurazioni ripetute in quanto il tracciante rimane comunque in circolo ed a dosi ripetute si accumula nel tessuto adiposo^{16,18}.

Pletismografia. Si basa sul principio secondo il quale se si abolisce il flusso venoso ad un arto (braccio o gamba) il volume dell'arto aumenta perché comunque il sangue continua ad affluire attraverso i vasi arteriosi. L'incremento del cambio di volume può essere misurato con mezzi diversi quali cuffie riempiute d'aria o acqua oppure valutando l'impedenza elettrica. La pletismografia ha il vantaggio di essere una valutazione incruenta, non dolorosa e ripetibile nel tempo. Tuttavia, essa non può essere usata durante lo sforzo in quanto il movimento dell'arto crea degli artefatti. Viene pertanto utilizzata solamente a riposo o alla fine dell'attività fisica. Questo rappresenta un limite della tecnica perché il tempo che intercorre tra una misurazione e l'altra così come il grado di stasi venosa rendono le varie misurazioni poco riproducibili^{16,19}.

Ultrasonografia. Il flusso ematico degli arti può essere quantificato abbinando l'ultrasonografia bidimensionale con il Doppler pulsatile. Anche questa tecnica non è invasiva, è indolore e può essere ripetuta senza limiti. In aggiunta è l'unica delle tecniche proposte che consente di visualizzare la reattività vascolare dei vasi di vario diametro mediata dall'endotelio. Anche questa metodica però non può essere usata durante l'esercizio^{16,20}.

Valutazione della differenza artero-venosa (prevalentemente della vena femorale) dell'ossigeno. Misura cruenta ed indiretta del flusso ematico periferico. Pur essendo abbastanza facile da eseguire, il suo uso nel paziente con scompenso cardiaco è abbastanza problematico in quanto, come detto in precedenza, l'estrazione di ossigeno da parte del muscolo scheletrico in questi pazienti può dipendere da molti fattori quali la densità capillare, il numero dei capillari pervi ed il tempo di transito del sangue²¹.

Diffusione dei metaboliti: ruolo dei capillari e dell'emoglobina. Gli scambi di elementi nutritivi che avvengono alla periferia di fatto regolano la distribuzione delle molecole metabolicamente attive al muscolo periferico che lavora.

I capillari svolgono un ruolo importante nell'ambito degli adattamenti vascolari allo sforzo. Essi infatti possono modificare le resistenze vascolari e rendono possibili gli scambi metabolici sia dal sangue verso il miocita scheletrico, che dal miocita verso il sangue. L'attività fisica e l'allenamento aumentano il numero dei capillari. Questa modificazione porta come effetto finale una migliore tolleranza allo sforzo. L'ipotesi che la densità capillare possa influenzare la tolleranza allo sforzo dei pazienti con scompenso cardiaco è stata affrontata in un recente lavoro²² nel quale in pazienti in II-III classe funzionale NYHA è stata valutata la correlazione tra la densità capillare (quantificata come numero di cellule endoteliali per numero di fibre contrattili), le isoforme della miosina, l'attività enzimatica del muscolo scheletrico e la capacità aerobica del soggetto. Gli autori hanno osservato nei pazienti una riduzione della densità capillare e una correlazione significativa fra questa ed il consumo di ossigeno al picco dello sforzo, suggerendo che la densità capillare possa influenzare la capacità ossidativa del muscolo stesso.

Il trasporto dell'ossigeno e la sua distribuzione alla periferia dipendono anche dalla concentrazione di emoglobina. Nello scompenso cronico la concentrazione di emoglobina, così come il contenuto arterioso di ossigeno, non subiscono variazioni durante sforzo. Nonostante la riduzione della portata, la distribuzione tessutale di ossigeno non appare compromessa. Questo avviene verosimilmente per una redistribuzione del flusso e per un aumento dell'estrazione di ossigeno da parte dei tessuti (legato alla riduzione dell'affinità tra emoglobina e ossigeno in parte mediata dalla presenza di 2,3-difosfoglicerato negli eritrociti).

Recenti studi hanno dimostrato che nel paziente con scompenso cardiaco i tessuti periferici, inclusi i muscoli scheletrici, non soffrono di una condizione di ridotta ossigenazione perché si instaurano meccanismi compensatori quali ad esempio la modificazione della curva di dissociazione dell'emoglobina (anch'essa verosimilmente mediata dall'incremento di 2,3-difosfoglicerato negli eritrociti)²³. Tuttavia questa condizione può variare durante sforzo, in relazione alla durata dello stesso e ai distretti muscolari interessati.

Utilizzando una misurazione molto sofisticata quale la spettroscopia vicino all'infrarosso, che permette di valutare in modo incruento lo stato dell'ossigenazione tessutale, è stato dimostrato che, sebbene non esistano differenze in condizione di riposo tra controlli e scompensati, incrementando lo sforzo (al cicloergometro) la desaturazione di ossigeno viene raggiunta più rapidamente al picco dell'esercizio nel gruppo con scompenso cardiaco. Questi risultati suggeriscono un prematuro

inizio del metabolismo anaerobico nei pazienti²⁴. Tuttavia se lo sforzo viene svolto da altri gruppi di muscoli o con modalità diverse i risultati possono essere contrastanti. Infatti, utilizzando la spettroscopia vicino all'infrarosso abbinata alla risonanza magnetica (al fine di misurare rispettivamente l'ossigenazione ed il metabolismo muscolare) è stato dimostrato che la condizione termodinamica dei muscoli peggiorava mentre l'ossigenazione muscolare non subiva modificazioni. Tale studio è stato eseguito sui muscoli del polpaccio mentre eseguivano flessioni della pianta del piede ad intervalli di tempo stabiliti²⁵.

Infine, recentemente è stato dimostrato nei pazienti con scompenso cardiaco cronico un aumento del consumo di ossigeno dei muscoli dell'arto inferiore in condizione di riposo. Tale fenomeno è verosimilmente dovuto alle elevate concentrazioni plasmatiche di ormoni catabolici presenti nel plasma degli stessi pazienti⁶.

Bibliografia

1. Laughlin MH, Armstrong RB. Muscle blood flow locomotory exercise. *Exerc Sport Sci Rev* 1985; 13: 95-136.
2. Mackie BG, Terjung RL. Blood flow to the different skeletal muscle fiber types during contractions. *Am J Physiol* 1983; 245: 265-75.
3. Zelis R, Flaim SF. Alteration in vasomotor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis* 1982; 24: 437-59.
4. Poole-Wilson PA, Buller NP, Lindsay DC. Blood flow and skeletal muscle in patients with heart failure. *Chest* 1992; 101: 330-2.
5. Sinoway LI, Minotti JR, Davis D, et al. Delayed reversal of impaired vasodilation in congestive heart failure after heart transplantation. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1076-9.
6. Opasich C, Pasini E, Aquilani R, et al. Skeletal muscle function at low work level as a model for daily activities in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 1997; 18: 1626-31.
7. Wilson JR, Mancini DM, Dunkman WB. Exertional fatigue due to skeletal muscle dysfunction in patients with heart failure. *Circulation* 1993; 87: 470-5.
8. Wilson JR, Rayos G, Yeoth TK, Gothard P, Bak K. Dissociation between exertional symptoms and circulatory function in patients with heart failure. *Circulation* 1995; 92: 47-53.
9. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2709-15.
10. Agostoni PG, Assanelli E, Guazzi M, et al. Meccanismi di facilitazione della cessione di ossigeno durante esercizio nel paziente con scompenso cardiaco cronico. *Cardiologia* 1997; 42: 743-50.
11. Vanhoutte PM. Endothelium-dependent responses in congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 2233-40.
12. De Belder AJ, Radomski MW, Why HJF, et al. Nitric oxide synthase activities in human myocardium. *Lancet* 1993; 341: 84-5.
13. Katz SD, Khan T, Zeballos GA, et al. Decreased activity of the L-arginine-nitric oxide metabolic pathway in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1999; 99: 2113-7.
14. Lang CC, Chomsky DB, Kapoor S, Wilson JR. Prostaglandin production contributes to exercise-induced vasodilation in heart failure. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1933-40.
15. Varin R, Mulder P, Richard V, et al. Exercise improves flow-mediated vasodilation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, and oxidant stress. *Circulation* 1999; 99: 2951-7.
16. Krum H, Goldsmith R, Wilshire-Clement M, Miller M, Paker M. Role of endothelin in exercise intolerance of chronic heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1282-3.
17. LeJemtel TH, Testa M, Jondeau G. Direct and indirect assessment of skeletal muscle blood flow in patients with congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 2249-54.
18. LeJemtel TH, Scortichini D, Katz S. Direct and indirect assessment of skeletal muscle blood flow in chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1988; 62: 36-9.
19. Jorfeldt LS. Measurement of skeletal muscle blood flow in humans: plethysmographic, bolus and continuous infusion technique. *Am J Cardiol* 1988; 62: 25-9.
20. Hayoz D, Drexler H, Munzel T, et al. Flow-mediated arterial dilation is abnormal in congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 92-6.
21. Rowell LB. Control of blood flow to dynamically active muscles. In: Rowell LB, ed. *Human cardiovascular control*. New York, NY: Oxford University Press, 1993: 255-301.
22. Duscha BD, Kraus WE, Keteyian SJ, et al. Capillary density of skeletal muscle: a contributing mechanism for exercise intolerance in class II-III chronic heart failure independent of other peripheral alterations. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1956-63.
23. Bersin RM, Kwasman M, Lau D, et al. Importance of oxygen-haemoglobin binding to oxygen transport in congestive heart failure. *Br Heart J* 1993; 70: 443-7.
24. Belardinelli R, Georgiou D, Barstow TJ. Near infrared spectroscopy and changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise in chronic heart failure: a comparison with healthy subjects. *G Ital Cardiol* 1995; 25: 715-24.
25. Mancini DM, Wilson JR, Bolinger L, et al. In vivo magnetic resonance spectroscopy measurement of deoxymyoglobin during exercise in patients with heart failure. Demonstration of abnormal muscle metabolism despite adequate oxygenation. *Circulation* 1994; 90: 500-8.