- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:25:06

Fisiopatologia dell'esercizio. Adattamenti muscolari

Romualdo Belardinelli

Servizio di Cardiologia Riabilitativa, Azienda Ospedaliera "G.M. Lancisi", Ancona

(Ital Heart J Suppl 2000; 1 (3): 352-360)

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

Per la corrispondenza:

Dr. Romualdo Belardinelli

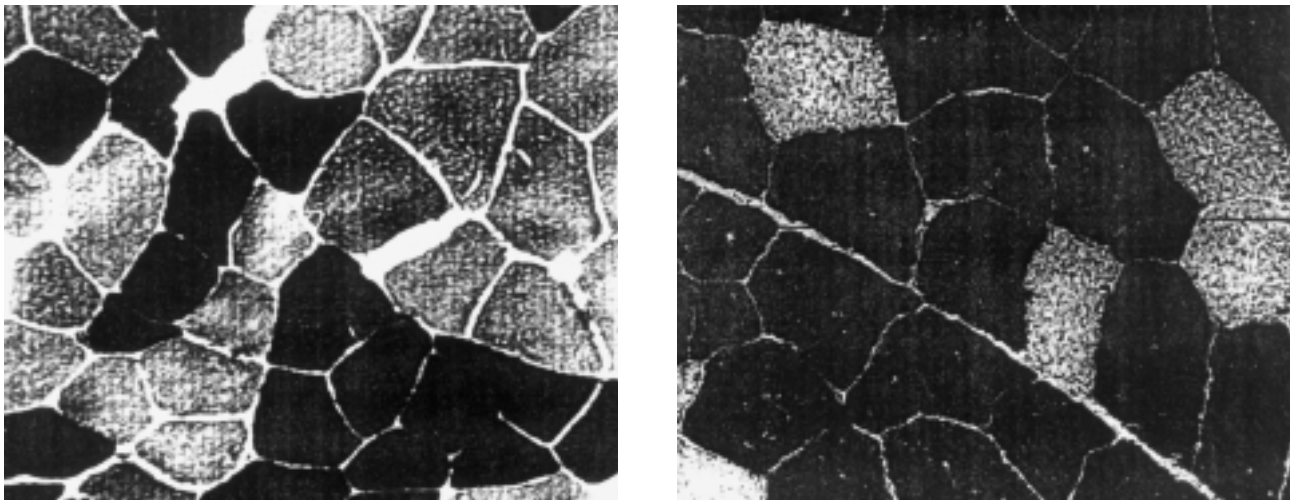
Servizio di Cardiologia Riabilitativa
Azienda Ospedaliera "G.M. Lancisi"
Via Baccarani, 6
60100 Ancona

La ridotta tolleranza allo sforzo dello scompenso cardiaco cronico è strettamente in relazione con alterazioni muscolo-scheletriche. Tali alterazioni sono anatomiche e funzionali, e sono in parte modificabili dai farmaci e dall'esercizio fisico[1-3].

Atrofia muscolare

I meccanismi fisiopatologici responsabili di tale quadro non sono ancora del tutto chiariti. La massa muscolare influenza la capacità lavorativa nello scompenso cardiaco cronico, come dimostrato dalla relazione lineare tra massa muscolare magra delle gambe e consumo di ossigeno al picco (VO_2 picco). Tuttavia, tale relazione è evidente anche nei soggetti normali. La riduzione della massa muscolare è un segno aspecifico di inattività. L'inattività fisica causata da fattori extracardiaci (ingessatura) determina atrofia; tuttavia, anche l'inattività fisica causata dallo scompenso cardiocircolatorio determina atrofia muscolare. Non sembra che esistano differenze qualitative tra le alterazioni muscolari dell'atrofia da disuso e quelle dell'atrofia da scompenso cardiocircolatorio. Dopo 30 giorni di riposo a letto si verifica riduzione del 7% dell'area di sezione trasversa del terzo medio della coscia, a cui corrisponde riduzione dell'area delle fibre tipo I (fibre bianche, veloci) e tipo II (fibre rosse, lente)[4]. I muscoli estensori delle gambe subiscono un maggior grado di alterazioni rispetto ai muscoli flessori. La forza muscolare cala di circa il 18-20% nei primi, e del 5-8% nei secondi[4]. Recenti ricerche hanno dimostrato che, rispetto ai soggetti normali, può essere presente nei pazienti scompensati un'anomalia muscolare intrinseca geneticamente determinata. In particolare, le catene pesanti della miosina del tipo I sembrano significativamente ridotte, mentre le catene pesanti del tipo IIx sono aumentate rispetto alla norma[5]. Ciò suggerisce l'ipotesi che esista una miopatia generalizzata della muscolatura scheletrica nello scompenso cardiaco che è associata ad alterazioni delle fibrocellule cardiache. Tuttavia, alterazioni secondarie (ischemiche, metaboliche) del miocardio che determinano il quadro della cardiopatia dilatativa si associano alle medesime alterazioni muscolo-scheletriche. Studi anatomo-patologici hanno dimostrato la significativa riduzione delle dimensioni delle fibrocellule muscolari di tipo IIa e IIb. Le fibre IIb sono, inoltre, percentualmente aumentate rispetto alla norma e rispetto alle fibre tipo I e IIa che appaiono, invece, meno rappresentate (Fig. 1)[2,6-9]. La densità capillare è diminuita in modo consensuale, per cui il rapporto capillari/fibre appare invariato. Tali alterazioni si sviluppano in breve tempo e non sono in relazione alla durata dello scompenso cardiaco[8]. Un marcato aumento del catabolismo muscolare è presente nel contesto di un quadro clinico di cachessia nelle fasi avanzate dello scompenso[10]. Studi effettuati mediante risonanza magnetica nucleare hanno dimostrato una riduzione della massa del muscolo quadricipite in soggetti con scompenso cardiaco cronico in fase avanzata rispetto a soggetti di controllo sani. Tuttavia, in numerosi casi non è evidenziabile atrofia muscolare. Come recentemente dimostrato da Lang et al.[11], pazienti con scompenso cardiaco cronico in fase di stabilità clinica possono presentare modificazioni qualitative del muscolo scheletrico senza significativa riduzione della massa muscolare scheletrica. Nei pa-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:25:06



A B

Figura 1. *Microfotografia da prelievo bioptico di muscolo vasto laterale di un soggetto normale di controllo* (A) *e di un paziente con scompenso cardiaco cronico* (B). *La distribuzione delle fibre appare diversa, con prevalenza di fibre glicolitiche (tipo II,* scure*) rispetto alle fibre ossidative (tipo I,* chiare*) nel paziente scompensato. Colorazione con ATPasi miofibrillare (pH 9.4). Da Belardinelli et al.[2], modificata.*

zienti con scompenso cardiaco cronico stabile in classe B o C di Weber il VO_2, espresso come percentuale del valore predetto, appare in relazione al VO_2 picco misurato in rapporto alla massa magra. Ciò suggerisce che la ridotta capacità funzionale nello scompenso cardiaco sia principalmente in relazione a variazioni qualitative, piuttosto che a variazioni quantitative del muscolo scheletrico. Tale interpretazione può spiegare il fatto che almeno un terzo dei pazienti con scompenso cardiaco cronico non aumenta significativamente il VO_2 picco al termine di un ciclo di training fisico di intensità standard (≥ 60% del VO_2 picco)[12,13]. Mancini et al.[14] hanno dimostrato che, anche se presente nel 62% dei pazienti studiati, la diminuzione della massa dei muscoli del polpaccio non è correlata con la ridotta tolleranza allo sforzo dei pazienti con scompenso cardiaco cronico moderato-severo. Una correlazione significativa, invece, è stata osservata tra VO_2 picco e rapporto fosfocreatina/fosfato inorganico misurata durante esercizio di flessione plantare mediante spettroscopia a risonanza magnetica nucleare con fosforo marcato. Tali risultati confermano che il deficit funzionale nello scompenso cardiaco non può essere spiegato sulla base dell'atrofia muscolare, e che i tentativi di aumentare la massa muscolare con mezzi farmacologici o fisioterapeutici al fine di migliorare la tolleranza allo sforzo non sembrano avere fondamenta sperimentali valide.

Minotti et al.[15] hanno dimostrato che nello scompenso cardiocircolatorio la massima forza per unità di muscolo non appare ridotta, e la capacità di lavoro aerobico, a differenza della forza, non è strettamente correlata all'area di superficie trasversa del muscolo. Da tali osservazioni nascono due considerazioni. La prima è che l'atrofia muscolare si sviluppa in modo aspecifico quale risultato della ridotta attività fisica, che, nel caso dello scompenso cardiaco, è in relazione al deficit cardiovascolare. In una fase avanzata della malattia, l'atrofia muscolare diventa marcata e, a sua volta, responsabile di aggravamento del deficit funzionale. La seconda è che le alterazioni qualitative che insorgono nel muscolo scheletrico sono le principali responsabili del circolo vizioso di aggravamento funzionale dello scompenso.

Recettori muscolari

La scoperta nel muscolo scheletrico di recettori sensoriali in grado di trasmettere impulsi al sistema nervoso centrale risale a molti decenni fa. Sono state identificate due grandi categorie di recettori muscolari. I primi sono recettori di lunghezza (fusi neuromuscolari) e di tensione (corpi tendinei del Golgi) che trasmettono impulsi al sistema nervoso centrale attraverso grandi fibre mieliniche di tipo I e II a rapida velocità di conduzione. Questi recettori sono di fondamentale importanza nella regolazione del tono posturale, nella contrazione riflessa di grandi masse muscolari (riflesso miotattico), nello stiramento (riflesso tendineo), nella locomozione, e nel senso di posizione nello spazio. I secondi sono piccoli recettori sensoriali implicati nella regolazione del sistema circolatorio e respiratorio. Essi trasmettono i loro impulsi attraverso piccole fibre a lenta conduzione di tipo III (mieliniche) e di tipo IV (amieliniche). Soltanto negli anni '70 è stato scoperto che il primo gruppo di recettori non giocava un ruolo significativo nella regolazione della circolazione sanguigna. McCloskey et al.[16] dimostrarono che la stimolazione dei fusi mediante vibrazione non aumentava la pressione arteriosa. Inoltre, il blocco delle fibre afferenti di tipo I e II mediante sezione delle radici dorsali non era in grado di abolire il riflesso pres-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:25:06

sorio che originava dal muscolo scheletrico[17]. Esperimenti successivi dimostrarono che le fibre muscolari scheletriche erano in grado di influenzare le risposte cardiocircolatorie durante esercizio fisico mediante due tipi di riflesso: il *chemoriflesso* e il *meccanoriflesso*. Il primo origina dalla stimolazione chimica di piccole terminazioni sensoriali presenti nel muscolo scheletrico. Il secondo è causato dalla stimolazione meccanica di fibre muscolari afferenti. La stimolazione recettoriale determina l'attivazione di canali ionici e la riduzione del potenziale di membrana (recettoriale) fino ad un valore soglia (intorno a -60 mV), dopodiché si genera un potenziale d'azione propagato. Le fibre afferenti dell'uno e dell'altro riflesso sono le piccole fibre a lenta conduzione di tipo III (mieliniche) e di tipo IV (amieliniche). L'impulso si propaga attraverso i cordoni posteriori del midollo spinale fino ai centri ipotalamici, modulandone l'attività. Sia le fibre di tipo III che quelle di tipo IV tendono a rispondere a stimoli multipli meccanici, chimici, termici. Sono, cioè, *polimodali*. Per tale motivo si tende a raggruppare i chemorecettori ed i meccanorecettori nel gruppo degli *ergorecettori*, anche allo scopo di distinguerli dai *nocicettori*, i quali sono recettori sensoriali muscolari sensibili unicamente a stimoli dolorosi, come, ad esempio, quelli indotti da bradichinina, serotonina, capsacina o potassio.

Durante attività fisica, l'accumulo di acido lattico, ioni idrogeno e potassio stimola gli ergorecettori che, tramite aumento dell'attività simpatica, tendono a mantenere elevato il flusso periferico ai muscoli in attività. In situazione di normalità, durante contrazione di tipo isometrico, l'attivazione degli ergorecettori non è in grado di evitare incrementi eccessivi della pressione arteriosa e di mantenere elevato il flusso periferico. In caso di esercizio dinamico lieve-moderato, l'attivazione dei recettori muscolari riesce ad aumentare il flusso periferico ai muscoli attivi fino a che l'apporto di ossigeno è sufficiente a mantenere il metabolismo ossidativo. Se l'intensità dell'attività fisica aumenta, il riflesso diventa tonicamente attivo, ma meno efficace, e il flusso periferico non è in grado di soddisfare le aumentate richieste metaboliche. Quando l'accumulo di acido lattico nel sangue aumenta, l'ergoriflesso serve soltanto ad aumentare la pressione arteriosa sistemica, non il flusso periferico. In altri termini, l'ergoriflesso tende ad accrescere, invece che a ridurre, l'errore metabolico che limita la tolleranza allo sforzo, contribuendo ad aumentare la pressione arteriosa sistemica, e riducendo il flusso sanguigno agli organi metabolicamente coinvolti. In caso di sforzo molto intenso, l'accumulo di metaboliti nei muscoli attivi aumenta l'attività del sistema simpatico che, producendo vasocostrizione periferica, aumenta la pressione arteriosa sistemica in misura nettamente maggiore rispetto al flusso diretto ai muscoli. Tale situazione, non certamente favorevole all'organismo in attività, è parzialmente compensata dalla maggiore diffusione trans-capillare di ossigeno, che, tuttavia, non è sufficiente a garantire la resintesi dei composti ad alta energia in modo da soddisfare le aumentate richieste energetiche. Il risultato finale è la riduzione del pH muscolare e l'insorgenza di fatica.

In condizioni di ipossia e/o di riduzione del flusso periferico, i riflessi a partenza dagli ergorecettori vengono potenziati[18]. Nello scompenso cardiocircolatorio cronico gli ergorecettori muscolari appaiono iperattivi a causa del precoce innesco del metabolismo anaerobico muscolare e della riduzione del flusso muscolare. Non tutti i pazienti con scompenso cardiaco hanno lo stesso livello di attivazione recettoriale. In un recente studio è stato osservato che il chemoriflesso, valutato mediante risposta ventilatoria all'ipossia, era significativamente aumentato rispetto alla norma nel 40% dei pazienti studiati[19]. Rispetto ai pazienti con riflesso nel range di normalità, i pazienti con chemoriflesso accentuato avevano valori di VO_2 picco ridotti, frazione di eiezione del ventricolo sinistro più bassa, peggiore classe funzionale NYHA ed una risposta ventilatoria allo sforzo accentuata ($VE/VCO_2 > 40$).

Il legame tra ergorecettori e le alterate risposte cardiocircolatorie, respiratorie ed autonomiche nello scompenso cardiaco è stato recentemente studiato[20]. Gli autori hanno quantificato la risposta ergoriflessa mediante analisi della risposta emodinamica dopo occlusione dell'avambraccio con compressione esterna al termine di un esercizio di flessoestensione delle dita. Rispetto ai controlli sani, i pazienti con scompenso cardiaco avevano un aumento più marcato della pressione sistolica (42 ± 8 vs 26 ± 11 mmHg), della ventilazione minuto (11.5 ± 2 vs 3 ± 1 l/min), frequenza respiratoria (11 ± 2 vs 3 ± 1 rpm), resistenze vascolari periferiche (47 ± 10 vs 32 ± 6 unità) e flusso periferico (1 ± 0.2 vs 0.5 ± 0.1 ml/100 ml/min). Tutti questi parametri erano diversi in modo statisticamente significativo. Il training fisico (flessione delle dita mediante dinamometro per 6 settimane) ha migliorato la tolleranza allo sforzo dell'avambraccio allenato e ha determinato significativa riduzione delle risposte dell'ergoriflesso.

Il training favorisce un miglioramento metabolico e una ridotta attivazione dei recettori periferici, con riduzione del grado di attivazione simpatica e aumento della capacità ossidativa muscolare. Anche la riduzione del chemoriflesso indotta dalla diidrocodeina – un oppiaceo ad azione inibitoria sulla ventilazione – ha migliorato la capacità funzionale di pazienti con scompenso cardiaco cronico moderato, attraverso un meccanismo di riduzione della risposta del chemoriflesso[21]. La modulazione del chemoriflesso può essere ottenuta con altri mezzi terapeutici. L'ossigenoterapia a basso flusso, ad esempio, attenua l'attivazione riflessa della ventilazione nei pazienti con scompenso cardiaco cronico[22]. Dall'insieme di questi risultati appare evidente che l'attenuazione dell'ergoriflesso a partenza dai muscoli scheletrici durante attività fisica migliora la capacità lavorativa dei pazienti con scompen-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:25:06

so cardiaco cronico attraverso l'attenuazione dell'attività simpatica che modula le risposte cardiocircolatorie e respiratorie.

Alterazioni metaboliche

I risultati di studi sperimentali dimostrano che la riduzione della tolleranza allo sforzo nello scompenso cardiaco cronico è principalmente in relazione ad alterazioni qualitative della muscolatura scheletrica[5-8,23]. Esiste generale consenso circa le modificazioni istologiche presenti nel muscolo scheletrico nello scompenso cardiaco cronico. Studi bioptici del muscolo vasto laterale hanno permesso di evidenziare importanti modificazioni della struttura delle fibrocellule muscolari scheletriche. Lipkin et al.[6] hanno dimostrato, in pazienti con scompenso cardiaco severo, l'alterata distribuzione della tipologia fibrocellulare, con aumento delle fibre di tipo glicolitico (tipo II) e proporzionale riduzione delle fibre di tipo ossidativo (tipo I). Le fibre appaiono atrofiche, con depositi lipidici e fibrosi endomisiale. Mancini et al.[24] hanno confermato tali osservazioni preliminari e hanno, inoltre, dimostrato un aumento delle fibre tipo IIb e IIc senza parallela riduzione delle fibre tipo I e della densità capillare. I principali studi pubblicati sull'argomento confermano la parallela riduzione della densità capillare e dell'area delle fibrocellule muscolari scheletriche, così che il numero di capillari per fibra non appare modificato[5-8]. L'analisi ultrastrutturale ha permesso di chiarire le sedi e la tipologia delle principali alterazioni scheletriche. I mitocondri appaiono più piccoli rispetto alla norma, spesso accumulati in piccole aree a ridosso della membrana sarcolemmatica, e presentano diminuzione della superficie delle cristae mitocondriali[9] (Fig. 2). Il volume di densità mitocondriale, vale a dire il volume dei mitocondri per unità di volume del tessuto muscolare, appare ridotto del 20-30%[2,9]. Le cristae rappresentano strutture specializzate della porzione interna della membrana mitocondriale. Esse nascono da circonvoluzioni della membrana interna mitocondriale che appaiono disposte parallelamente all'asse lungo allo scopo di aumentarne la superficie. Le cristae terminano con un piccolo rigonfiamento che contiene ATP-sintetasi, immerso nella matrice-gel mitocondriale dove sono presenti gli enzimi della beta-ossidazione e della catena respiratoria (Fig. 3). Nello scompenso cardiaco, ma anche nella disfunzione sistolica post-necrotica del ventricolo sinistro, è stata dimostrata una significativa riduzione della capacità ossidativa delle fibrocellule scheletriche. L'analisi biochimica degli enzimi implicati nella resintesi aerobica di ATP ha dimostrato che l'attività della citrato-sintetasi, enzima chiave del ciclo di Krebs, che catalizza la condensazione dell'acetil-CoA e acido ossalacetico ad acido citrico e coenzima A, appare significativamente ridotta. Tale deficit non è isolato, ma è accompagnato dalla ridotta attività di altri enzimi implicati nell'ossidazione del glucosio e degli acidi grassi, quali la succinato deidrogenasi, l'esochinasi e la 3-idrossiacil-CoA-deidrogenasi[6-8,23]. Tuttavia, le concentrazioni di altri importanti enzimi, quali la fosforilasi, la fosfofruttochinasi, la piruvato deidrogenasi e la lattato deidrogenasi, non sembrano diverse rispetto ai soggetti normali[23]. Ciò suggerisce che, nei pazienti con scompenso cardiaco cronico, non siano tanto la glicogenolisi e la glicolisi ad essere inibite, ma piuttosto la capacità di resintesi dei composti ad alta energia in presenza di ossigeno. La riduzione del corredo enzimatico ossidativo appare inversamente correlata con i livelli ematici di acido lattico durante esercizio sottomassimale[23], e si associa a riduzione della fosforilazione ossidativa, come dimostrato dalla ridotta attività della ci-

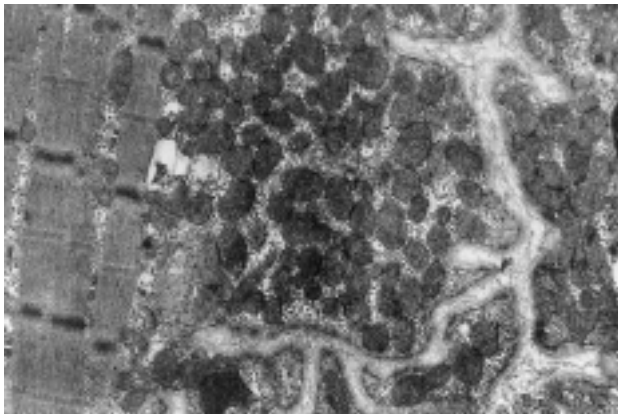


Figura 2. *Caratteristica disposizione subsarcolemmatica di mitocondri di piccole dimensioni e morfologia anomala in un paziente con scompenso cardiaco. Microfotografia da prelievo bioptico da muscolo vasto laterale (× 23 000).*

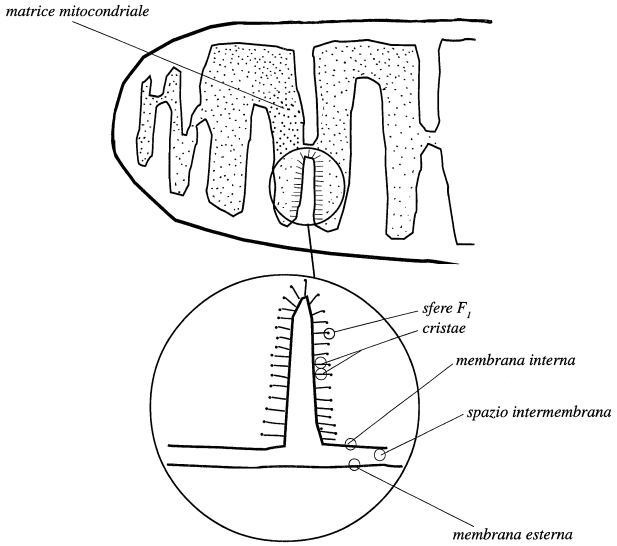


Figura 3. *Disegno raffigurante la disposizione delle cristae mitocondriali nelle circonvoluzioni della membrana mitocondriale interna. Le cristae si dispongono perpendicolarmente all'asse della membrana interna e terminano con un rigonfiamento rotondeggiante costituito da ATPasi.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:25:06

tocromo c ossidasi mitocondriale[9]. Le alterazioni muscolo-scheletriche presenti nello scompenso cardiaco cronico spiegano la precoce insorgenza del metabolismo anaerobico e il più alto livello ematico di acido lattico per unità di carico sottomassimale. Le alterazioni enzimatiche sono da mettere in relazione all'alterata distribuzione delle fibre muscolari. L'aumento delle fibre glicolitiche e la riduzione delle fibre ossidative possono in parte spiegare la modificazione delle attività enzimatiche. Tali alterazioni sembrano aspecifiche, in quanto sono state osservate in soggetti sani dopo lunghi periodi di inattività[4]. Il precoce innesco del metabolismo anaerobico è di sicura importanza per spiegare la ridotta tolleranza allo sforzo nello scompenso. Tuttavia, altri fattori sembrano contribuire al deficit funzionale[10].

Metodi di misura degli adattamenti muscolari

Risonanza magnetica nucleare. L'analisi del metabolismo muscolare durante esercizio ha dimostrato importanti alterazioni nei soggetti con scompenso cardiaco cronico[25]. La risonanza magnetica nucleare con fosforo-31 è basata sull'osservazione che i nuclei con massa atomica e/o numero atomico dispari si comportano come cariche elettriche con momento magnetico. I nuclei, in presenza di un campo magnetico, emettono un segnale ad una frequenza che dipende dall'ambiente molecolare del nucleo. L'analisi del segnale fornisce informazioni su importanti molecole implicate nell'energetica muscolare, quali la fosfocreatina, il fosfato inorganico, e le componenti α, β e γ della molecola di ATP. La separazione tra fosfato inorganico e fosfocreatina è influenzata dal pH. L'area sotto la curva spettrale è proporzionale alla concentrazione del rispettivo metabolita. Poiché la concentrazione assoluta dei vari metaboliti non può essere calcolata senza un riferimento standard, generalmente viene valutata la variazione del rapporto tra fosfocreatina e fosfato inorganico durante oppure dopo esercizio fisico. In condizioni di normalità, tale rapporto aumenta lievemente e il pH muscolare si riduce lievemente. Nei pazienti con scompenso cardiaco, invece, la riduzione del pH durante esercizio fisico è molto più marcata e l'aumento di rapporto fosfocreatina/fosfato inorganico appare nettamente maggiore (Fig. 4)[25,26]. La risposta dei fosfati ad alta energia è influenzata dal tipo di esercizio fisico che viene effettuato. La flessoestensione delle dita della mano determina variazioni meno marcate rispetto alla dorsoflessione del piede[14,26,27]. Sia nell'uno che nell'altro caso i pazienti con scompenso cardiaco cronico presentano un profilo di incremento del rapporto fosfocreatina/fosfato inorganico maggiore rispetto ai controlli sani.

Sembra che le alterazioni istologiche e biochimiche del muscolo scheletrico non siano in relazione ad una riduzione della perfusione[28,29]. Anche in presenza di ischemia muscolare, ad esempio durante contrazione isometrica > 60% della massima contrazione volontaria, i pazienti con scompenso cardiaco hanno una più marcata acidosi metabolica, maggiore deplezione di fosfocreatina e incremento più marcato di fosfato inorganico rispetto ai soggetti normali[24,30]. Dall'insieme dei dati pubblicati risulta che anomalie muscolari scheletriche intrinseche sono più importanti della riduzione della perfusione muscolare nel determinare il deficit funzionale nello scompenso cardiaco.

Misura della lattacidemia. Sebbene sia chiaro che la presenza di alterazioni anatomo-funzionali del muscolo scheletrico siano responsabili della precoce insorgenza del metabolismo anaerobico, non sembra che la ridotta tolleranza allo sforzo dei pazienti con scompenso cardiaco cronico sia totalmente collegata a questa anomalia. La teoria secondo cui il precoce innesco del metabolismo anaerobico sia una conseguenza di un ridotto apporto periferico di ossigeno non sembra confermata da dati sperimentali che dimostrano che l'ipossia tissutale non è responsabile della ridotta tolleranza allo sforzo che è presente di regola nello scompenso cardiocircolatorio[31]. La differenza artero-venosa di ossigeno al picco di esercizio appare ridotta, invece che

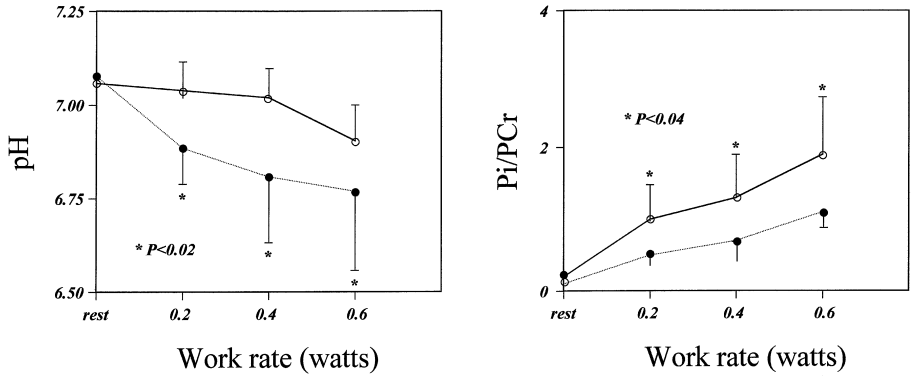


Figura 4. *Variazioni del pH e del rapporto fosfocreatina/fosfato inorganico (Pi/PCr) dei muscoli dell'avambraccio durante esercizio di flessoestensione in pazienti con scompenso cardiaco cronico* (linea tratteggiata) *e in soggetti normali* (linea continua). *I pazienti con scompenso cardiaco presentano una marcata riduzione del pH e un maggiore incremento del rapporto Pi/PCr rispetto ai soggetti normali. Da Wilson et al.[26], modificata.*

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:25:06

aumentata, in pazienti scompensati. Ciò suggerisce che, poiché l'estrazione periferica di ossigeno è aumentata a scopo compensatorio nello scompenso cardiocircolatorio, l'aumento del contenuto di ossigeno nel sangue venoso refluo è un indicatore dell'incapacità delle fibrocellule muscolari di utilizzarlo[32]. Il precoce accumulo di acido lattico sembra principalmente dipendere dall'incapacità dei mitocondri di utilizzare l'ossigeno a fini metabolici. Tale incapacità è il risultato delle profonde alterazioni muscolari intrinseche sopradescritte, che favoriscono il precoce accumulo di acido lattico a livello muscolare ed ematico[10,23,24]. Un recente studio ha dimostrato che, mentre la concentrazione di acido lattico nel muscolo scheletrico al picco di esercizio era aumentata nella stessa misura nei pazienti con scompenso cardiaco cronico e nei soggetti normali, il livello arterioso era significativamente minore nei primi[33]. L'acido lattico aumenta più rapidamente nel sangue venoso refluo dai muscoli attivi di pazienti scompensati rispetto alla norma durante carico sottomassimale. Al picco di esercizio, invece, i livelli di lattacidemia sono più bassi, senza differenza di concentrazione tra lattato muscolare ed ematico[34]. L'accumulo precoce di acido lattico nel muscolo e nel sangue potrebbe, inoltre, dipendere da una riduzione della clearance[35].

Soglia anaerobica. L'aumento della concentrazione ematica di acido lattico che si verifica durante esercizio dinamico incrementale non segue un andamento lineare. È, infatti, possibile il più delle volte individuare un punto, o, meglio, una zona, al di là della quale l'incremento diventa più ripido. Il concetto di "soglia anaerobica" è stato ampiamente dibattuto dai ricercatori per la differente interpretazione di un dato oggettivo piuttosto riproducibile. Il gruppo di Wasserman[36] ha proposto che l'aumento dei livelli ematici di acido lattico si verifica quando il fabbisogno periferico di ossigeno supera le capacità di trasporto da parte del sistema cardiocircolatorio. È possibile identificare un valore di VO_2 a cui corrisponde la soglia anaerobica. Al di sopra di tale valore, l'aumento della produzione di anidride carbonica (VCO_2) è espressione dell'accumulo ematico di lattato. Lo slope di aumento della VCO_2 rispetto al VO_2 è approssimativamente uguale ad 1 al di sotto del valore soglia, e maggiore dell'unità al di là della soglia, con uno slope di incremento corrispondente all'incirca ad un angolo di 45° rispetto all'unità (metodo V-slope)[36]. Dall'analisi delle variazioni dei gas espirati durante esercizio incrementale è possibile determinare il passaggio tra metabolismo aerobico e metabolismo anaerobico. Infatti, ogni mole di acido lattico prodotta in anaerobiosi genera una mole di CO_2 (l'acido lattico è tamponato dagli ioni HCO_3^-, con formazione di H_2CO_3 e, quindi, CO_2 e H_2O). Tuttavia, tale interpretazione non trova unanime consenso. Altri ricercatori, infatti, obiettano che l'aumento ematico dell'acido lattico rilasciato dal muscolo in attività si verifica *indipendentemente* dall'apporto periferico di ossigeno[37]. Connett et al.[38], ad esempio, hanno osservato che l'acido lattico aumenta nel muscolo in condizioni di piena aerobiosi. Devono, quindi, esistere altri fattori che spiegano tale accumulo. Tali fattori includono l'attività simpatica, il ruolo spoletta di NADH, l'attivazione diretta della glicolisi dall'aumento del calcio sarcoplasmatico in condizioni di aumento del carico lavorativo, il reclutamento dei motoneuroni, e l'equilibrio tra produzione e clearance del lattato[39-41].

Esistono altre dimostrazioni indirette che l'accumulo di acido lattico non è di per sé il principale responsabile della limitazione funzionale dello scompenso cardiaco. La terapia a lungo termine con ACE-inibitori non modifica l'aumento del lattato ematico durante esercizio sottomassimale[1]. Quindi, il migliorato apporto periferico di ossigeno non modifica la concentrazione muscolare ed ematica di acido lattico. È stato dimostrato che la somministrazione di una sostanza che riduce la concentrazione ematica di acido lattico, quale il dicloroacetato, non migliora la capacità lavorativa dei pazienti con scompenso cardiaco cronico[42]. Infine, al picco di esercizio, la riduzione di fosfocreatina e l'aumento di lattato nel muscolo di pazienti con scompenso cardiaco non sono diversi rispetto ai soggetti normali[23].

Metodi di misura della forza. Da quanto esposto fino ad ora appare abbastanza evidente che i pazienti con scompenso cardiocircolatorio sviluppano nel tempo un deficit funzionale più o meno marcato. La precoce insorgenza di fatica per carichi progressivamente decrescenti crea il presupposto per un circolo vizioso (precoce esaurimento-fatica-inattività) che aggrava il deficit funzionale. Nei pazienti con scompenso cardiaco cronico la massima forza isometrica è ridotta di circa il 50% rispetto alla norma. Soggetti sani che lavorano al 50-100% del VO_2 massimo utilizzano soltanto il 30-50% della massima forza muscolare. Per ogni carico esterno, i pazienti con scompenso cardiaco sono obbligati a sviluppare una forza muscolare molto maggiore e, comunque, vicina o uguale alla massima forza muscolare, perché i loro muscoli presentano anomalie intrinseche che ne riducono la capacità lavorativa.

Lo scompenso cardiaco determina atrofia muscolare o, comunque, una riduzione più o meno marcata della forza muscolare, della potenza, e della capacità di effettuare un lavoro dinamico (*endurance*). La forza di un muscolo o di un gruppo muscolare è definita come la massima tensione generata da quel/quei muscolo/i. La potenza, l'aspetto esplosivo della forza, è il prodotto della forza per la velocità di movimento. L'*endurance* rappresenta la capacità di mantenere contrazioni muscolari ripetute (*endurance* dinamica) o di mantenere una contrazione statica nel tempo (*endurance* statica). La forza muscolare può essere valutata mediante tensiometria e dinamometria. La tensiometria utilizza il tensiometro a cavo. La forza generata dalla contrazione muscolare determina uno spostamento proporzionale

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:25:06

del cavo di collegamento che viene tradotto in una variazione registrabile del misuratore di tensione. Il dinamometro è utilizzato per misurare la forza statica. Una forza esterna applicata al dinamometro comprime una barra di acciaio che si traduce in una variazione proporzionale dell'indicatore di forza. Conoscendo la forza richiesta per muovere l'indicatore ad una distanza conosciuta, è possibile misurare con precisione l'entità della forza esterna utilizzata. Esempi tipici di dinamometri sono l'handgrip, che misura la forza dei muscoli della mano, e il back-leg lift, che misura la forza dei muscoli flessori delle gambe. Un sistema dinamico di misura della forza muscolare è la ripetizione massima o *one-repetition maximum* (1-RM), che indica la capacità di sollevare un peso massimo una sola volta. È stato calcolato che la massima forza misurabile con il metodo 1-RM corrisponde ad uno sforzo al treadmill > 75% della frequenza cardiaca massimale raggiunta durante il protocollo di Bruce. Tale metodo, quindi, non è consigliabile nei pazienti con scompenso cardiaco, perché richiede uno sforzo elevato. Per tale motivo è stato messo a punto un sistema indiretto di misurazione basato su uno sforzo sottomassimale, da cui viene calcolata la forza massima applicando l'equazione 1-RM (kg) = 1.554 (7-10 RM in kg) - 5.181. La potenza di un muscolo o di un gruppo muscolare è stata misurata mediante salti verticali con o senza l'uso delle braccia. Soggetti allenati raggiungono valori di 50-60 cm. Valori nettamente inferiori vengono raggiunti dai pazienti scompensati. Strumenti più sofisticati, basati su microprocessori che consentono la trasmissione analogico-digitale del segnale ad un computer, consentono un'analisi più precisa non soltanto della forza, ma anche dell'accelerazione e della velocità di singoli gruppi muscolari sottoposti a movimento attivo. Tale strumentazione è molto costosa e non di facile utilizzazione nei comuni laboratori. Il dinamometro isocinetico è uno strumento elettromeccanico sofisticato (e costoso) che consente di misurare la forza sulla base di una resistenza che varia automaticamente in base alla velocità del movimento[43].

Nella pratica clinica la scelta dei test viene effettuata sulla base delle caratteristiche anatomo-funzionali e cliniche dei pazienti[44,45]. In un recente studio, ad esempio, la valutazione della forza muscolare in pazienti con scompenso cardiaco cronico è stata effettuata mediante tre contrazioni massime volontarie di breve durata (3 s ognuna), separate da 1 min di riposo[46]. Successivamente, è stata valutata l'*endurance* statica sulla base della durata della massima contrazione volontaria fino al punto in cui la forza si riduceva al 60% del valore precedente di contrazione massima volontaria. L'*endurance* dinamica è stata valutata sulla base del numero di ripetizioni di contrazioni massime volontarie utilizzando l'esercizio di dorsoflessione del piede. I pazienti scompensati non avevano minore forza muscolare rispetto ai controlli normali, ma presentavano una minore *endurance* isometrica (34 ± 15 vs 5 ± 19 s, $p < 0.05$) e una minore *endurance* statica (30 ± 6 vs 43 ± 7 contrazioni, $p < 0.001$). In un altro studio, l'*endurance* dinamica è stata valutata sulla base del numero di volte in 1 min che il paziente era in grado di sollevarsi in piedi da una sedia. I pazienti avevano una ridotta *endurance* rispetto ai normali (< 10 vs > 30). Pazienti con cardiopatia ischemica e in compenso di circolo raggiungono i seguenti valori di massima forza muscolare (in kg): tronco (panca) 45 ± 8; spalla 30.2 ± 5; tricipite 25.7 ± 5; quadricipite 56.7 ± 11[47]. Pazienti con cardiopatia ischemica e disfunzione ventricolare sinistra hanno valori nettamente ridotti (in kg): tronco 35 ± 18; quadricipite 38 ± 18[47,48].

Un modello di studio dell'*endurance* dinamica è lo studio dei muscoli coinvolti nella respirazione. Nei pazienti con scompenso cardiaco cronico esiste un'alterazione intrinseca di tutti i muscoli scheletrici, per cui la dispnea da sforzo può in parte dipendere dalla riduzione della forza dei muscoli respiratori. Il lavoro respiratorio è sensibilmente aumentato nei pazienti scompensati[49-54]. Un protocollo di studio della forza muscolare frequentemente utilizzato per la sua semplicità è la misurazione delle pressioni massimali inspiratoria ed espiratoria durante spirometria. La massima pressione inspiratoria viene misurata durante capacità respiratoria forzata e volume residuo, mentre la massima pressione espiratoria viene misurata a livello di capacità polmonare totale, oltre che di capacità respiratoria forzata. Ai valori prescelti di capacità respiratoria forzata, volume residuo o capacità polmonare totale, il paziente respira vigorosamente contro una resistenza applicata al flusso espirato. Nello studio di Hammond et al.[50] entrambe le pressioni respiratorie erano significativamente ridotte in misura simile rispetto ai soggetti normali di controllo. Era inoltre presente una sensibile riduzione del flusso espiratorio massimo al primo secondo e la capacità vitale forzata. Nello studio di Mancini et al.[51] la capacità ventilatoria massimale, definita come il valore massimo tollerabile di sforzo respiratorio, è stata valutata mediante un pneumotacografo collegato con un flussimetro graduato e con un trasduttore di pressione. Il lavoro respiratorio è stato valutato durante incrementi graduali del carico del 10% ogni 3 min su treadmill. Contemporaneamente è stata monitorizzata l'ossigenazione del muscolo serrato anteriore (muscolo inspiratorio) mediante spettroscopia vicina all'infrarosso. Le pressioni inspiratoria ed espiratoria massimale erano significativamente più basse nei pazienti scompensati rispetto ai controlli normali. Inoltre, i pazienti avevano una capacità ventilatoria massimale ridotta del 41% rispetto ai soggetti normali di controllo. Tale riduzione era indipendente dall'ossigenazione muscolare dei muscoli inspiratori, in quanto non era presente alcuna variazione della perfusione nel muscolo inspiratorio monitorizzato. Quindi, il lavoro respiratorio è aumentato nello scompenso a causa di alterazioni muscolari intrinseche comuni a tutti i muscoli scheletrici dei vari distretti e, in parte, da alterazioni ventilatorie, co-

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:25:06

me dimostrato dalla riduzione del 50% del flusso espiratorio forzato in 1 s nei pazienti studiati[52]. Tali risultati sono stati confermati utilizzando protocolli differenti da quello sopradescritto di valutazione del lavoro respiratorio[53,54].

I dati sperimentali in nostro possesso dimostrano il ruolo centrale delle alterazioni muscolari scheletriche nella limitazione funzionale dello scompenso cardiaco cronico. I punti essenziali possono essere così riassunti:

• la riduzione della capacità funzionale non è spiegata dalla riduzione del flusso muscolare scheletrico;
• l'accumulo di acido lattico nel muscolo e nel sangue durante esercizio sottomassimale è inversamente correlato con il contenuto di enzimi ossidativi muscolari;
• le alterazioni intrinseche del muscolo sono direttamente responsabili dell'aumento del lavoro respiratorio e della limitazione funzionale;
• il training fisico moderato può migliorare la tolleranza allo sforzo migliorando la capacità ossidativa delle fibrocellule muscolari scheletriche, e riducendo il drive simpatico attraverso attenuazione dell'ergoriflesso.

In conclusione, la ridotta tolleranza allo sforzo dei pazienti con scompenso cardiaco cronico dipende dalla complessa interazione di anomalie di vari sistemi strettamente collegati (cardiocircolatorio, respiratorio, muscolare scheletrico). Le alterazioni muscolari scheletriche sono generalizzate e, in parte, regrediscono dopo terapia farmacologica e fisica.

Bibliografia

1. Drexler H, Banhardt U, Meinertz T, et al. Contrasting peripheral short-term and long-term effects of converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure: double-blind, placebo-controlled trial. Circulation 1989; 79: 491-502.
2. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJB, Purcaro A. Low-intensity exercise training in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 975-82.
3. Coats AJS, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Circulation 1992; 85: 2119-31.
4. Bloomfield SA. Changes in musculoskeletal structure and function with prolonged bed rest. Med Sci Sports Exerc 1997; 29: 197-206.
5. Sullivan MJ, Duscha BD, Klitgaard H, et al. Altered expression of myosin heavy chain in human skeletal muscle in chronic heart failure. Med Sci Sports Exerc 1997; 29: 860-6.
6. Lipkin D, Jones D, Round J, Poole-Wilson PA. Abnormalities of skeletal muscle in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 1988; 18: 187-95.
7. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure. Circulation 1990; 81: 518-27.
8. Schaufenberger M, Eriksson BO, Grimby G, Held P, Swedberg K. Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 1997; 18: 971-80.
9. Drexler H, Riede U, Munzel T, et al. Alterations of skeletal muscle in chronic heart failure. Circulation 1992; 85: 1751-9.
10. Drexler H, Coats AJS. Explaining fatigue in congestive heart failure. Annu Rev Med 1996; 47: 241-56.
11. Lang CC, Chomsky DB, Rayos G, et al. Skeletal muscle mass and exercise performance in stable ambulatory patients with heart failure. J Appl Physiol 1997; 82: 257-61.
12. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Circulation 1995; 91: 2775-84.
13. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1092-102.
14. Mancini DM, Walter G, Reichek N, et al. Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure. Circulation 1992; 85: 1364-73.
15. Minotti JR, Pillay P, Oka R, et al. Skeletal muscle size: relationship to muscle function in heart failure. J Appl Physiol 1993; 75: 373-81.
16. McCloskey DI, Matthews PBC, Mitchell JH. Absence of appreciable cardiovascular and respiratory responses to muscle vibration. J Appl Physiol 1972; 33: 623-6.
17. McCloskey DI, Mitchell JH. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. J Physiol (Lond) 1972; 224: 173-86.
18. Grieve DA, Clark AL, McCann GP, Hillis WS. The ergoreflex in patients with chronic heart failure. Int J Cardiol 1999; 68: 157-64.
19. Chua TP, Ponikowski P, Webb-People K, et al. Clinical characteristics of chronic heart failure patients with an augmented peripheral chemoreflex. Eur Heart J 1997; 18: 480-6.
20. Piepoli M, Clark AL, Volterrani M, et al. Contribution of muscle afferents to the hemodynamic, autonomic, and ventilatory responses to exercise in patients with chronic heart failure. Effects of physical training. Circulation 1996; 93: 940-52.
21. Chua TP, Harrington D, Ponikowski P, et al. Effects of dihydrocodeine on chemiosensitivity and exercise tolerance in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 147-52.
22. Moore DP, Weston AR, Hughes JMB, Oakley CM, Cleland JGF. Effects of increased oxygen concentrations on exercise performance in chronic heart failure. Lancet 1992; 339: 950-3.
23. Sullivan MJ, Green HJ, Cobb FR. Altered skeletal muscle metabolic response to exercise in chronic heart failure: relation to skeletal muscle aerobic enzyme activity. Circulation 1991; 84: 1597-607.
24. Mancini DM, Coyle E, Coggan A, et al. Contribution of intrinsic skeletal muscle changes to 31P NMR skeletal muscle abnormalities in patients with chronic heart failure. Circulation 1989; 80: 1338-46.
25. Wilson JR, Mancini DM. Skeletal muscle metabolic dysfunction. Implications for exercise intolerance in heart failure. Circulation 1993; 87 (Suppl VII): VII104-VII109.
26. Wilson JR, Fink L, Maris J, et al. Evaluation of skeletal muscle energy metabolism in patients with heart failure using gated phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. Circulation 1985; 71: 57-62.
27. Mancini DM, Ferraro N, Tuchler M, Chance B, Wilson JR. Detection of calf muscle metabolism in patients with heart failure using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance. Am J Cardiol 1988; 62: 1234-49.
28. Wiener DH, Fink L, Maris J, et al. Abnormal skeletal muscle bioenergetics during exercise in heart failure: role of reduced muscle blood flow. Circulation 1986; 73: 1127-36.

- Copyright - Il Pensiero Scientifico Editore downloaded by IP 216.73.216.109 Wed, 02 Jul 2025, 01:25:06

29. Massie BM, Conway M, Yonge R, et al. Skeletal muscle metabolism in patients with congestive heart failure: relation to clinical severity and blood flow. Circulation 1987; 76: 1009-19.
30. Massie BM, Conway M, Rajagopalan B, et al. Skeletal muscle metabolism during exercise under ischemic conditions in congestive heart failure. Circulation 1988; 78: 320-6.
31. Wasserman K. Overview and future directions. Circulation 1990; 81 (Suppl II): II59-II64.
32. Sullivan MJ, Knight JD, Higginbotham MB, Cobb FR. Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure: muscle blood flow is reduced with maintenance of arterial perfusion pressure. Circulation 1989; 80: 769-81.
33. Naveri HK, Leinonen H, Kiilavuori K, Harkonen M. Skeletal muscle lactate accumulation and creatine phosphate depletion during heavy exercise in congestive heart failure. Cause of limited exercise capacity? Eur Heart J 1998; 18: 1937-45.
34. Weber K, Kinasewitz G, Janicki J, Fishman A. Oxygen utilization and ventilation during exercise in patients with chronic heart failure. Circulation 1982; 65: 1213-23.
35. Katz SD, Bleiberg B, Wexler J, Bhargava K, Steinberg JJ, LeJemtel TH. Lactate turnover at rest and during submaximal exercise in patients with heart failure. J Appl Physiol 1993; 75: 1974-9.
36. Beaver WL, Wasserman K, Whipp BJ. A new method for detecting the anaerobic threshold by gas exchange. J Appl Physiol 1986; 60: 2020-7.
37. Mancini DM, Wilson JR, Bolinger L, et al. In vivo magnetic resonance spectroscopy measurement of deoxymyoglobin during exercise in patients with heart failure. Circulation 1994; 90: 500-8.
38. Connett RJ, Gayeski TE, Honig CR. Lactate accumulation in fully aerobic, working, dog gracilis muscle. Am J Physiol 1984; 246: H120-H128.
39. Brooks GA. Anaerobic threshold: review of the concept and directions for future research. Med Sci Sports Exerc 1985; 17: 22-6.
40. Jobsis FF, Stainsby WN. Oxidation of NADH during contractions of circulated mammalian skeletal muscle. Respir Physiol 1968; 4: 292-300.
41. Wilson DD. Factors affecting the rate and energetics of mitochondrial oxidative phosphorylation. Med Sci Sports Exerc 1994; 26: 37-43.
42. Wilson JR, Mancini DM, Ferraro N, Egler J. Effect of dichloroacetate on the exercise performance of patients with heart failure. J Am Coll Cardiol 1988; 12: 1464-9.
43. Jones N, McCartney N, McComas AJ. Human muscle power. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 1986.
44. Creig C, Seargent AJ, Vollestad NR. Muscle force and fibre recruitment during dynamic exercise in man. J Physiol (Lond) 1986; 371: 176-80.
45. de Lateur BJ. Strength and local muscle endurance. Phys Med Rehabil Clin N Am 1994; 5: 169-95.
46. Minotti JR, Pillay P, Chang L, Wells L, Massie BM. Neurophysiological assessment of skeletal muscle fatigue in patients with congestive heart failure. Circulation 1992; 86: 903-8.
47. DeGroot DW, Quinn TJ, Kertzer R, Vroman NB, Olney WB. Circuit weight training in cardiac patients: determining optimal workloads for safety and energy expenditure. J Cardiopulm Rehabil 1998; 18: 145-52.
48. Beniamini Y, Rubenstein JJ, Faigenbaum AD, Lichtenstein AH, Crim MC. High-intensity strength training of patients enrolled in an outpatient cardiac rehabilitation program. J Cardiopulm Rehabil 1999; 19: 8-17.
49. De Troyer A, Estenne M, Yernault J. Disturbance of respiratory muscle function in patients with mitral valve disease. Am J Med 1980; 690: 867-73.
50. Hammond M, Bauer K, Sharp J, Rocha R. Respiratory muscle strength in congestive heart failure. Chest 1990; 98: 1091-4.
51. Mancini DM, LaManca J, Henson D. The relation of respiratory function to dyspnea in patients with heart failure. Heart Failure 1992; 8: 183-9.
52. Howell S, Maarek JMI, Fournier M, et al. Congestive heart failure: differential adaptation of the diaphragm and latissimus dorsi. J Appl Physiol 1995; 79: 389-97.
53. Mancini DM, Henson D, LaManca J, Levine S. Respiratory muscle function and dyspnea in patients with chronic congestive heart failure. Circulation 1992; 86: 909-18.
54. Vibarel N, Hayot M, Messner Pellenc P, et al. Non-invasive assessment of inspiratory muscle performance during exercise in patients with chronic heart failure. Eur Heart J 1998; 19: 766-73.