

Quale tipo di allenamento fa bene al cuore? Which kind of exercise is helpful for the heart?

Dr. Giuseppe Battaglia
Dottore in Scienze Motorie, Dottorando in Scienze delle Attività Motorie,
Università degli Studi di Palermo.
E-mail: peppe.bat@virgilio.it

ABSTRACT

L'antica evidenza che i cuori dei così detti animali "atletici" (lepri, ratti selvaggi) abbiano una più alta densità capillare rispetto a quelli di specie più sedentarie con un simile peso corporeo (conigli, ratti di laboratorio) supporta l'ipotesi che sedute di allenamento ripetute nel tempo siano in grado di aumentare la vascolarizzazione del miocardio.

Il rimodellamento vascolare capillare del cuore in risposta all'esercizio fisico è noto dipendere dalla sezione e dall'allocazione dei vasi lungo l'albero coronarico, dai fattori molecolari e meccanici, dall'età dei soggetti e dal tipo di programma di allenamento. Un lungo allenamento di endurance, in particolare, sembra essere il modello elettivo di esercizio in grado di indurre adattamenti cardiovascolari tali da promuovere il fitness in soggetti sani di diverse età.

PAROLE CHIAVE: angiogenesi, endurance, cuore, rimodellamento vascolare.

KEYWORDS: angiogenesis, endurance training, heart, vascular remodelling.

CAPSULA EBURNEA, 1,10: 1-9, 2006.

Introduzione

L'ipotesi che programmi di attività fisica siano benefici per il muscolo cardiaco è basata sull'antica evidenza che i cuori dei così detti animali "atletici" (lepri, ratti selvaggi) hanno una più alta densità capillare rispetto a quelli di specie più sedentarie con un simile peso corporeo (conigli, ratti di laboratorio) [1]. Sedute di allenamento ripetute nel tempo, infatti, sembrano essere in grado di aumentare la vascolarizzazione del miocardio [2].

In letteratura sono presenti, però, dati discordanti su come e quanto l'attività fisica sia in grado di mediare tale benefico effetto.

Un incremento della densità capillare (numero di capillari/mm², CD) viene descritto da Tomanek [3] in giovani ratti sottoposti ad attività di corsa e da Unge [4], che mostrano proliferazione capillare in ratti sia giovani che adulti allenati con il nuoto. Invece, Hakkila [5] trova un decremento della CD in maiali della guinea allenati con un treadmill. Inoltre, Breisch [6] e Lauglin e Tomanek, [7] non evidenziano cambiamenti per ratti adulti, cani o maiali allenati per alcune settimane o mesi.

Anche le informazioni sulle relazioni esistenti tra crescita capillare e intensità di allenamento sono poco chiare. Qualche lavoro [8] riporta una relazione diretta tra l'incremento della capillarizzazione e la distanza totale e/o la velocità di corsa. Di

contro, Tharp e Wagner [9] dimostrarono una bassa CD e una riduzione del rapporto capillare-fibra (C/F) in ratti allenanti vigorosamente. In questo articolo, dopo una revisione dei principali lavori in tema di neoangiogenesi, abbiamo centrato la nostra attenzione su come il muscolo cardiaco possa avvalersi dell'allenamento, sia nel soggetto giovane quanto nell'anziano, ai fini anche di intravedere che tipo di attività motoria possa essere suggerita, a seconda dell'età, a soggetti sani, per mantenerne/migliorarne lo stato di benessere e/o prevenire l'invecchiamento.

Il rimodellamento vascolare coronarico e l'angiogenesi

Il processo di rimodellamento vascolare include almeno quattro distinti modi attraverso cui i vasi aumentano di numero o di sezione a differenti livelli dell'albero coronarico. Il processo di ampliamento di preesistenti piccole arterie (diametro, 300-1000 µm) e anastomosi in arteriole collaterali è definito come *arteriogenesi*. Questo permette di ristabilire la perfusione tissutale quando il lume primario per il flusso di sangue è stato ostruito [10]. Si pensa che lo stimolo primario per l'arteriogenesi sia l'aumentato stress subito dall'endotelio in seguito all'occlusione di un'arteria maggiore [11].

Il rimodellamento delle arterie, invece, è un processo attraverso cui, piccole arterie di

resistenza (diametro, 150-500 μm) e grandi arterie di conduzione (diametro, > 1000 μm) incrementano o decrementano il diametro e lo spessore della loro parete attraverso un'alterazione della composizione cellulare (muscolatura liscia dei vasi ed endotelio) e dei costituenti della matrice extracellulare [10]. L'*arteriolarizzazione*, inoltre, è un ulteriore processo di rimodellamento a cui vanno incontro alcuni capillari, soggetti ad angiogenesi, che trasformano e ampliano le loro porzioni terminali al fine di costituire arteriole (diametro, 50-150 μm) o piccole arterie (diametro, 300-1000 μm) [12].

Il termine **angiogenesi** è stato adottato per la prima volta da Herting nel 1935 per indicare la crescita di vasi sanguigni nella placenta. Fu riusato da Folkman nel 1972 per descrivere il processo di neovascolarizzazione durante la progressione di un tumore solido. Oggi invece è utilizzato per circoscrivere quell'insieme di processi morfo-funzionali di formazione di nuovi capillari a partire da vasi preesistenti [13]. In assenza di patologie (es. tumori, retinopatia diabetica) le circostanze fisiologiche promuoventi la neocapillarizzazione sono: il ciclo ovarico, lo sviluppo placentare e l'esercizio fisico [14]. I principali meccanismi attraverso cui è possibile promuovere l'angiogenesi sono: l'intussusception e lo

sprouting.

L'*intussusception capillare* (Fig.1) è un processo che prevede la formazione di una struttura interna e longitudinale al capillare primitivo tale da dividerlo in due. Questo sembra essere un efficiente processo di neocapillarizzazione poiché richiede una bassa proliferazione delle cellule endoteliali e uno scarso rimodellamento della matrice extracellulare [15]. Recenti lavori hanno suggerito che l'intussusception può essere il metodo principale di capillarizzazione durante lo sviluppo [15; 16] e che le forze da taglio possono essere i loro principali stimoli [17].

Lo *sprouting angiogenico* (Fig.2), a differenza dell'intussusception, richiede un forte coinvolgimento delle cellule endoteliali ed una importante destabilizzazione della matrice extracellulare. È, infatti, un processo in cui le cellule endoteliali attivate proliferano dal capillare primitivo verso la matrice extracellulare circostante così da costituire un ramo sanguigno nuovo. Sembra essere, inoltre, la modalità elettiva attraverso cui l'esercizio fisico induce angiogenesi [18]. Affinché il nuovo vaso sia funzionale è necessario, però, che si integri pienamente con la rete vascolare già esistente e si stabilizzi con l'aiuto dei periciti [14]. Le cellule peri-endoteliali, infatti, stabilizzano i vasi sanguigni nascenti attraverso

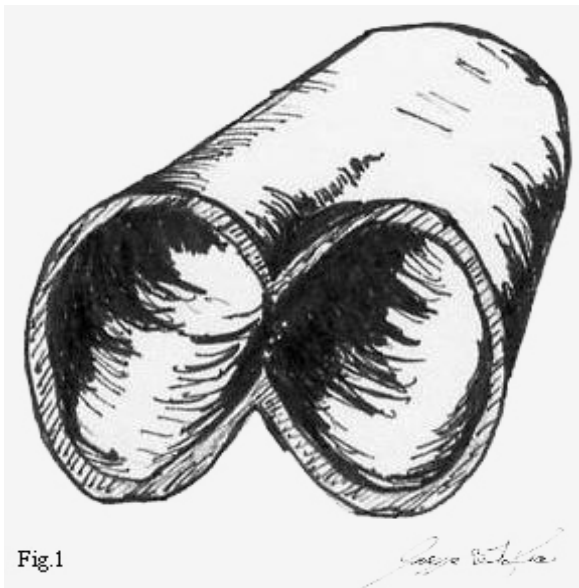


Fig.1

Fig. 1: Processo angiogenico, noto come intussusception capillare, che prevede la formazione di una struttura interna e longitudinale al capillare primitivo tale da dividerlo in due. Sembra essere un efficiente processo di neocapillarizzazione poiché richiede una bassa proliferazione delle cellule endoteliali e uno scarso rimodellamento della matrice extracellulare.

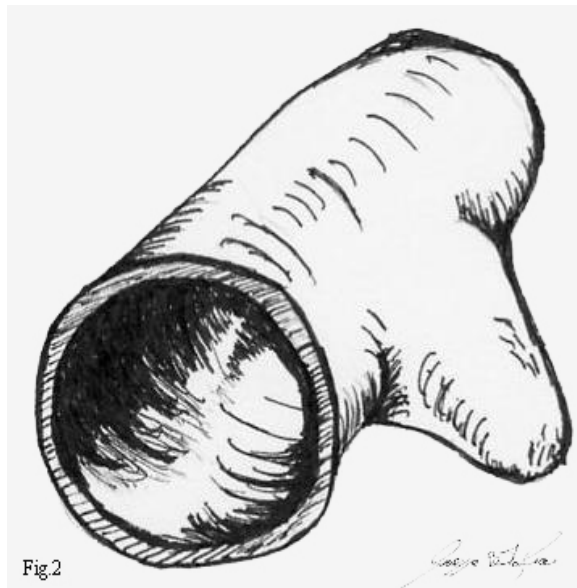


Fig.2

Fig. 2: Processo angiogenico, noto come sprouting angiogenico, in cui le cellule endoteliali attivate proliferano dal capillare primitivo verso la matrice extracellulare circostante così da costituire un ramo sanguigno nuovo. Sembra essere la modalità elettiva attraverso cui l'esercizio fisico induce angiogenesi.

l'inibizione della proliferazione e della migrazione delle cellule endoteliali e stimolano la produzione della matrice extracellulare e la formazione della membrana basale. In questo modo si ha la protezione dei vasi neoformati contro rotture traumatiche e regressioni [13].

Michael et al. [13] individuano delle tappe fondamentali del processo di proliferazione capillare (Fig.3):

- a) l'attivazione delle cellule endoteliali e il rilassamento della parete del vaso, ad esempio mediato dall'NO;
- b) la degradazione della membrana basale e della matrice extracellulare ad opera del sistema attivatore del plasminogeno e delle metalloproteasi di membrana;
- c) la migrazione delle cellule endoteliali attivate da fattori chemotattici liberati da fibroblasti, monociti e piastrine;
- d) la proliferazione delle cellule endoteliali;
- e) il re-differenziamento delle cellule endoteliali allo stato di quiescenza;
- f) il reclutamento dei periciti lungo il vaso neoformato;
- g) la formazione di una nuova membrana basale attraverso una riorganizzazione delle cellule endoteliali e dei periciti;
- h) il rimodellamento della rete vascolare neo-formata, con la maturazione e la stabilizzazione del flusso sanguigno.

I fattori molecolari coinvolti nella regolazione dell'angiogenesi

La formazione di un vaso passa, quindi, attraverso diversi stadi ben definiti di mo-

dificazioni dell'endotelio e dell'ambiente extracellulare mediati da una coordinata interazione tra i sistemi di destabilizzazione della matrice e i diversi fattori di crescita vascolari e loro recettori [19]. L'attivazione esclusiva di alcuni fattori non è sufficiente a favorire un incremento della capillarità. L'inibizione delle metalloproteasi (MMPs), anche in presenza di fattori di crescita vascolari, ad esempio, limita la migrazione delle cellule endoteliali e la formazione del nuovo vaso [20].

Il vascular endothelial growth factor (VEGF) è un potente fattore di crescita vascolare che è stato visto essere implicato nella risposta angiogenica all'esercizio fisico. Sebbene sia ragionevole aspettarsi un suo importante coinvolgimento, insieme ad altri fattori pro-angiogenici, sia nello sprouting che nell'intussusception, le conoscenze sperimentali evidenziano una correlazione principalmente con il primo [21, 22]. Per esempio, la stimolazione con VEGF di cellule endoteliali in coltura su un gel di collagene induce una proliferazione e una migrazione di queste, tale da avere la formazione di un abbozzo di vaso sanguigno [21]. Inoltre, il VEGF ha una funzione chemotattica [23], che può assistere la migrazione delle cellule endoteliali e muscolari lisce [24].

L'upregulation del VEGF è noto avvenire in muscoli di ratti in seguito a contrazioni [25, 26, 27] o a un periodo di corsa su treadmill a intensità moderata [28]. L'esercizio sembra essere in grado di up-

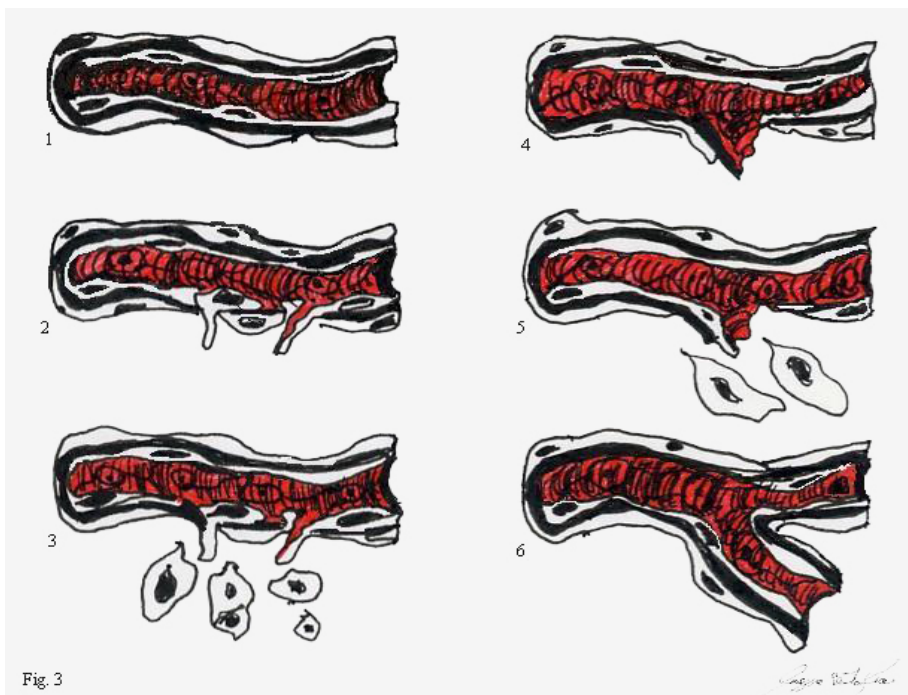


Fig. 3

Fig. 3: Tappe fondamentali del processo angiogenico. 1) La degradazione della membrana basale. 2) La migrazione delle cellule endoteliali attivate 3) La proliferazione delle cellule endoteliali 4) La formazione del nuovo vaso. 5) Il reclutamento dei periciti lungo il vaso neoformato. 6) La formazione di una nuova membrana basale attraverso una riorganizzazione e stabilizzazione delle cellule endoteliali e dei periciti.

regolare, sia in individui sani che infartuati, l'mRNA del VEGF di due-quattro volte alla fine della prova [29, 30, 31]. La concentrazione rimane elevata sino a 4 h successive all'attività fisica ma ritorna a livelli normali entro le 8 h dopo. Anche, la proteina del VEGF sembra aumentare in modo dipendente dall'incremento del suo mRNA dopo l'esercizio [30]. Comunque un decremento nel contenuto della proteina di VEGF è stato osservato nel muscolo durante l'esercizio fisico [32]. Il contenuto di VEGF muscolare può essere mobilizzato nell'interstizio [33] e rilasciato dal muscolo attivo [34]. È probabile che la mobilizzazione e l'upregulation di VEGF siano eventi importanti nell'aumentare la capillarità nel muscolo sottoposto ad attività fisica. Infatti, Armaral e colleghi dimostrano che l'angiogenesi muscolare indotta attraverso cronica stimolazione [25] o corsa su treadmill [25] è dipendente dalla disponibilità di VEGF.

Il VEGF è noto legare due recettori della famiglia della tirosin-chinasi presenti sulle cellule endoteliali: il VEGFR1 (Flt-1) e il VEGFR2 (Flk/kDR). Anche questi risultano essere regolati positivamente dall'esercizio fisico [35, 36, 37]. Un aumento delle proteine recettoriali, in particolare, può indurre un aumento della responsività del tessuto al VEGF e quindi amplificare le cascate angiogeniche [38]. Milkiewicz et al. (2003) osservano, infatti, un'alta correlazione tra la proteina del VEGFR2 e la proliferazione capillare indotta da attività muscolare [25]. L'attivazione del VEGFR-2, inoltre, porta alla produzione di ossido nitrico (NO) attraverso una mobilizzazione delle scorte intracellulari di CA^{2+} che attivano la forma endoteliale dell'enzima ossido nitrico sintetasi (eNOS) [39]. L'esercizio stesso è stato visto up-regolare sia l'mRNA [37] che la proteina [40] dell'eNOS.

L'NO, potente vasodilatatore e mediatore chimico, risulta essere implicato sia nell'arteriogenesi che nell'angiogenesi. Il legame molecolare/biochimico tra vasodilatazione e angiogenesi è dato da osservazioni in vivo che dimostrano che alcuni fattori angiogenici possiedono proprietà vasodilatatorie e dall'evidenza che sia la vasculatura tumorale che il processo di neocapillarizzazione, in generale, sono accompagnati da vasodilatazione [41]. In particolare, l'NO media il rimodellamento vascolare in risposta all'esercizio fisico, perché questo up-regola i fattori di crescita angiogeni-

ci che agiscono sul pathway dell'NO [11, 42]. L'NO, inoltre, è un importante elemento del pathway di segnalazione del VEGF [11, 43]. L'inibizione della produzione di NO sembra, però, non alterare l'angiogenesi nei muscoli sottoposti a corsa su treadmill [11] anche se topi transgenici che mancano della NOS mostrano ridotta capacità angiogenica in una varietà di situazioni [44]. Anche la forma inducibile della NOS sembra essere regolata positivamente dall'esercizio. Dati di laboratorio, infatti, riportano aumenti significativi nell'espressione sia del gene che della proteina di iNOS in cuori di topi sottoposti a un programma di allenamento di endurance con l'utilizzo di un treadmill [45].

Sebbene il VEGF risulti essere un essenziale fattore del processo di neocapillarizzazione, è noto che esistono altri fattori di crescita angiogenici e proangiogenici.

Ad esempio, il fibroblast growth factor-2 (FGF-2) è un potente mitogeno delle cellule endoteliali, muscolari lisce e fibroblasti con il potere di up-regolare il VEGF [46] e la produzione di NO [47]. Il suo coinvolgimento, però, nell'angiogenesi da esercizio non è chiara. Alcuni lavori mostrano che sia la forma acida che basica dell'FGF sono up-regolati nel muscolo scheletrico da una singola prova di esercizio [28]. Altri, invece, riportano che l'FGF-2 non sembra essere up-regolato dall'attività fisica [29, 31] e che il suo contenuto nei muscoli allenati non cambia sebbene ci sia un incremento della capillarità indotta dal programma di allenamento [48] o dal sovraccarico muscolare [49]. Anche il placental growth factor (PlGF), un membro della famiglia del VEGF, sembra non essere necessario per indurre l'angiogenesi da esercizio fisico [50]. Dopo l'esercizio, infatti, la densità dei vasi e il rapporto capillari/miociti risultava essere maggiore sia nei topi wild-type che in topi con una mutazione nulla per il PlGF.

Le angiopoietine (Ang1 e Ang2), inoltre, sono importanti citochine che non hanno un potere mitogeno sulle cellule endoteliali ma assistono lo sviluppo e il rimodellamento vascolare [51]. Ang1 promuove la maturazione e stabilizzazione mentre Ang2, essendo un antagonista naturale di Ang1, è responsabile della destabilizzazione dei vasi. Il platelet-derived growth factor (PDGF) e il transforming growth factor- β (TGF- β), prodotti dalle cellule endoteliali attivate, sono in grado di reclutare i periciti e così aiuta-

re il completamento dei nuovi vasi formanti [23].

Sebbene i fattori di crescita e di stabilizzazione vascolare siano importanti per promuovere la proliferazione capillare, la degradazione della matrice extracellulare rimane comunque una condizione indispensabile. La proteolisi della matrice extracellulare è realizzata da una coordinata interazione tra il sistema attivatore del plasminogeno (uPA e tPA), le metalloproteinasi di membrana (MMPs) e i loro inibitori (TIMPs). In particolare è stato visto che la segnalazione mediata dal VEGF up-regola l'attività di uPA e tPA e l'espressione del loro mRNA.

Tra i diversi tipi di MMPs la MMP2 e la MMP9 sembrano essere importanti negli eventi proteolitici angiogenici. Rivilis et al. [17] osservano un incremento nell'attività della MMP2 e un upregulation della MMP1 di membrana (MT1-MMP o MMP14) nei muscoli sottoposti a un sovraccarico. Inoltre la MMP14 è stata vista essere up-regolata in cellule endoteliali in coltura esposte a sforzo [52]. Ciò implica che l'allungamento fisico sviluppato durante la contrazione potrebbe essere di grande aiuto per promuovere l'angiogenesi.

Gli stimoli angiogenici

L'ipossia è uno dei più potenti stimoli angiogenici noti in letteratura. Esercita il suo effetto principalmente attraverso un upregulation del VEGF. Bassi livelli di pressione di O₂ (PO₂) nelle cellule endoteliali in coltura, infatti, stimolano la proliferazione e la migrazione cellulare mentre il ritorno a valori medio-alti di PO₂ riduce l'espressione di VEGF e l'attivazione degli endotelioцити. In presenza di ipossia c'è un marcato incremento sia dell' mRNA che della proteina del fattore di trascrizione indotto dall'ipossia (HIF-1 α) che up-regola il gene per il VEGF. È noto, infatti, come l'ipossia aumenti l'espressione di VEGF indotta da esercizio fisico nei muscoli di ratti [53]. Molto più equivoci sono gli esperimenti relativi all'espressione di HIF-1 α negli uomini. Alcuni dati mostrano un aumento sia dell'mRNA che della proteina dell'HIF-1 α durante l'esercizio [29] altri invece non riportano significativi aumenti di VEGF in risposta a esercizio in condizioni ipossiche [29, 31]. Così, sebbene, i livelli di HIF-1 varino entro rilevanti range fisiologici di PO₂ nessuna relazione è stata stabilita tra PO₂ ed mRNA di VEGF nel muscolo at-

tivo.

L'HIF-1, inoltre, regola l'espressione di altre importanti proteine come quella del VEGFR-1 [54], dell'iNOS [55] o dell'eritropoietina [14]. Tra le diverse modalità di rimodellamento vascolare in risposta all'esercizio quella che risulta essere più sensibile a stimoli ipossici è l'angiogenesi. L'arteriogenesi, infatti, non sembra poter essere innescata dall'ipossia perché le arterie di conduzione sono perfuse da un'alta PO₂.

In un cuore sano in allenamento, in particolare, esiste un potenziale rischio di ischemia-ipossia durante l'esercizio, nonostante lo stretto rapporto tra il metabolismo del miocardio e il flusso di sangue coronarico. Questo è plausibile, in particolare, quando si ha una riduzione del tempo di diastole e la contrattilità del miocardio e la compressione meccanica ostacolano il flusso coronarico. Dati in letteratura riportano che episodi transitori di ipossia in risposta a brevi occlusioni coronarie sono capaci di promuovere la crescita di vasi collaterali [10].

Sebbene molti studi dimostrino che gli stress meccanici, come le forze da taglio e/o l'allungamento meccanico, siano stimoli in grado di promuovere un rimodellamento vascolare, poco chiare sono le dinamiche su come ciò avvenga. Sembra, però, che le forze da taglio siano in grado di attivare il pathway del VEGFR-2 [55] e di indurre neocapillarizzazione prevalentemente attraverso l'intussusception angiogenica [19, 58]. L'allungamento meccanico, invece, di cellule in coltura ha mostrato un upregulation dell'mRNA e della proteina del VEGF, del Ang2, del Tie2 [58] e un aumento della attività della MT1-MMP [17, 52]. Tutte condizioni che, in genere, supportano lo sprouting angiogenico. Questo fenomeno è stato osservato in particolare in muscoli sovraccaricati dall'ablazione dei sinergisti e da contrazioni muscolari ripetute in risposta a stimolazione nervosa cronica intermittente [49, 57, 59].

Nel cuore, nella fattispecie, durante l'esercizio, la circolazione coronarica è soggetta a diverse forze fisiche come, ad esempio, un incrementato riempimento diastolico che allunga longitudinalmente le arterie che irrorano i tessuti circostanti. Allo stesso modo un incrementato flusso di sangue coronarico durante una vasodilatazione metabolica induce le forze emodinamiche relative ad un aumentato diametro dei vasi

e ad elevato stress da taglio. Lo stress da taglio dipende dalla velocità del flusso ematico, dalla viscosità e dal diametro dei vasi, e ha differenti effetti lungo l'albero vascolare. Un'aumentata pressione trasmurale durante un incremento della funzione cardiaca, insieme ad un aumento del diametro dei vasi, influenza la tensione parietale di questi. Questi fattori sono importanti nella regolazione dell'espressione genica e nell'attivazione delle proteine, sia nelle cellule endoteliali che in quelle muscolari lisce vasali inducendo proliferazione vascolare, migrazione o apoptosi e modificazioni della matrice extracellulare che, infine, rimodella il diametro dei vasi o lo spessore parietale. Inoltre, adattamenti cronici come l'ipertrofia dei miociti o la bradicardia a riposo, che si verificano in risposta all'esercizio fisico, possono modificare la funzione ventricolare e, così, le forze fisiche [10].

Esercizio e neoangiogenesi

La questione su se il numero dei capillari del miocardio incrementino con l'esercizio è ed è stata oggetto di studio e discussione per diversi anni [59]. Le diverse metodologie adottate, infatti, seppure valide non hanno permesso di individuare delle linee guida in grado di supportare l'ideazione di efficaci programmi di allenamento.

Molti di questi lavori, purtroppo, risultavano essere carenti per il tipo di studio molecolare utilizzato e perché limitavano l'analisi del processo angiogenico esclusivamente al momento finale dell'allenamento [18]. L'angiogenesi, come del resto qualsiasi processo di rimodellamento vascolare, è un fenomeno in evoluzione, che necessita come tale di uno studio, per quanto possibile, dinamico. Cercare di focalizzare l'attenzione esclusivamente su un particolare momento evolutivo del fenomeno rischia di dare informazioni incomplete.

Nel 1998 White et al. [12] proposero, quindi, un nuovo approccio metodologico che esaminava in dettaglio diversi momenti adattativi della microvascolarizzazione coronarica all'esercizio. Lo studio fu condotto, infatti, su 30 maialini maschi dello Yucatan con un peso medio di circa 34 ± 1 Kg e con un'età di 3-6 mesi durante lo studio. Gli animali furono divisi in 5 gruppi di 6 maialini ciascuno e sacrificati in momenti diversi della somministrazione del programma allenamento: C0 (gruppo controllo

0 gg. allenati), 1W (gruppo allenati per 1 settimana), 3W (gruppo allenato per 3 settimane), 8W (gruppo allenato per 8 settimane), 16W (gruppo allenato per 16 settimane). Tutti gli animali familiarizzarono con il treadmill running correndo per 5-10 minuti al giorno per 1 settimana prima di essere sottoposti al programma di allenamento. Successivamente i gruppi 1W, 3W, 8W e 16 W, relativamente al loro sacrificio, intrapresero il programma di allenamento che consisteva nel correre su un treadmill per 5 giorni alla settimana. Gli animali corsero durante la prima settimana per 30 minuti al 70-80% della loro Fc.max. Dalla seconda all'ottava il tempo di allenamento aumentava di 5 minuti a settimana. Dall'ottava alla sedicesima settimana la durata di corsa rimaneva costante a 70 minuti al giorno.

Il modello animale è stato scelto perché aveva delle caratteristiche comuni con l'uomo come: l'anatomia del sistema vascolare, lo sviluppo di vasi collaterali coronarici in risposta all'ischemia [60]. il consumo di ossigeno (VO_2) e la distribuzione del flusso sanguigno durante l'esercizio [61]. L'angiogenesi è stata misurata attraverso la valutazione della frequenza di sprouting, dei cambiamenti del diametro dei vasi e attraverso la quantificazione del DNA marcato con timidina triziata delle cellule endoteliali e muscolari lisce. La crescita dei capillari fu provata dall'incremento della proliferazione delle cellule endoteliali, maggiore nella prima settimana di allenamento, e dall'aumento della densità capillare, evidente soltanto nella terza settimana. Anche le piccole arteriole pre-capillari con un diametro < di 20 μ m risultavano avere un incremento della loro densità nella terza settimana e una maggiore marcatura del DNA nella 1 e nella 3 settimana di allenamento. La densità di questi piccoli vasi, però, dopo i 21 gg. di attività fisica risultava subire una significativa riduzione a differenza delle arteriole con un diametro di 20-30 μ m, che all'ottava e alla sedicesima settimana aumentavano nel numero.

La crescita capillare, quindi, venne vista e interpretata come un prematuro e transitorio momento del rimodellamento vascolare. Il breve periodo in cui il numero dei capillari aumentava attraverso processi angiogenici (es. alla terza settimana nel modello sperimentale di White) poteva essere volto a favorire la formazioni di nuove arteriole nello stesso modo descritto da Skalak

nel muscolo scheletrico. Questi studiosi mostrano che la formazione di nuovi capillari nel muscolo scheletrico in risposta a trattamenti vasodilatatori cronici o ipossici [62] è accompagnata da un processo di arteriolarizzazione che trasforma i capillari neoforniti in vasi con cellule muscolari lisce.

Il contributo dell'angiogenesi all'aumento dell'area della sezione trasversale luminale (CSA), evidenziato da White risultò essere, però, di scarsa entità. Secondo gli studiosi soltanto 1/5 dell'incrementata CSA risultava dipendere da processi angiogenici. I restanti 4/5 erano attribuiti all'aumento del diametro delle arteriole di grandi dimensioni.

Conclusioni

Il rimodellamento vascolare del miocardio in risposta all'esercizio dipende, quindi, dalla sezione e dalla allocazione dei vasi lungo l'albero coronarico, dai fattori molecolari e meccanici, dall'età dei soggetti e dal tipo di programma di allenamento. Quest'ultimo, in particolare, se opportunamente strutturato sembra essere in grado di modulare gli adattamenti della circolazione coronarica.

Un programma di allenamento aerobico, che favorisce la riduzione della frequenza cardiaca a riposo, ad esempio, potrebbe essere in grado di promuovere neocapillarizzazione nello stesso modo in cui la bradicardia cronica da somministrazione dell'agente alinidina in ratti, è noto indurre crescita capillare mediante l'upregulation del VEGF e il blocco degli anticorpi per i fattori di crescita [63].

L'aumento del numero dei capillari rappresenta una importante condizione per migliorare e tutelare la capacità funzionale del cuore. È noto, infatti, come la microcircolazione coronarica sia sottoposta alla pressione extravasale esercitata dalla parete miocardica durante la sistole. Ne deriva che il flusso coronarico è fortemente dipendente dal ciclo cardiaco. In particolare è massimo durante la diastole e si riduce molto, fino ad invertirsi, nella sistole. L'incremento della densità capillare del miocardio, in seguito ad esercizio fisico, potrebbe rappresentare, quindi, un ulteriore modo per aumentare la capacità estrattiva di O₂ delle cellule cardiache quando queste accrescono il loro metabolismo.

Come una terapia farmacologica, però, un programma di allenamento mirato richiede

una prescrizione appropriata dell'intensità, della frequenza, della durata e del tipo di esercizi da somministrare. Tuttavia, al momento, le informazioni presenti in letteratura circa gli effetti dell'esercizio sulla microcircolazione coronarica non permettono di stilare un protocollo assoluto in grado di modulare la crescita capillare.

È noto comunque che l'allenamento di endurance lungo, che si protrae almeno oltre gli 8 minuti di attività, a differenza dell'endurance media (2-8 minuti) e breve (45 secondi - 2 minuti) [64], richiede un importante coinvolgimento e adattamento, nel tempo, del sistema esoergonico aerobico. Il lavoro di lunga durata nel tempo, infatti, risulta essere in grado di fornire i giusti stimoli per innescare favorevoli adattamenti sul sistema di trasporto-utilizzo di O₂ e in particolare sull'apparato cardiovascolare.

Shepard et al. [65] addirittura individuano delle linee guida per strutturare un programma di allenamento di endurance come una vera e propria terapia cardiovascolare. Nella fattispecie, infatti, gli studiosi prescrivono esercizi di corsa, di jogging, di cicloergometro a braccia, di nuoto con una frequenza di allenamento di 3-5 giorni alla settimana a un'intensità del 55%-90% della FCMax (220-età) e con una durata di 20-60 minuti a seduta [65].

L'allenamento di endurance lungo è noto, inoltre, promuovere angiogenesi e rilassamento vascolare [66] sia nei giovani [18] che negli anziani [67]. Nella fattispecie, infatti, la capacità angiogenica coronarica sembra conservarsi nel tempo anche se i giovani risultano avere una più intensa risposta angiopoietica [68].

Tale tipo di rimodellamento vascolare è stato visto, però, avere particolare rilevanza negli anziani, che a causa del processo di invecchiamento, dei fenomeni ipertensivi e dello stile di vita sedentario riportano in genere una riduzione dell'apporto di sangue ai muscoli [69]. Questi adattamenti sono particolarmente marcati nei soggetti sedentari anziani [67] in cui, solitamente, il letto capillare è ridotto [70].

Concludendo, quindi, la neocapillarizzazione in risposta ad esercizio fisico sembra essere un dato di fatto; come ciò avvenga, invece, risulta ancora poco chiaro. Molteplici e diverse sono le variabili e le dinamiche intercorrenti tra lo stimolo primario (esercizio fisico) e l'effetto ultimo (la formazione di un nuovo vaso). Ecco perché è ne-

cessario avvalersi di uno studio trasversale e di un approccio metodologico quanto più vicino ai processi analizzati.

Bibliografia

- [1] Poupá O, Rakusan K, Ostadal B: The effect of physical activity upon the heart of the vertebrates. *Med Sport* 1970;4:202-235;
- [2] Scheuer J: Effects of physical training on myocardial vascularity and perfusion. *Circulation* 1982;66:491-496;
- [3] Tomanek R J: Effects of age on the extent of the myocardial capillary bed. *Anat Rec* 1970;167:55-62;
- [4] Unge G, Carlsson S, Ljungqvist A, Tornling G, Adolfsson J: The proliferative activity of myocardial capillary wall cells in variously aged swimming exercised rats. *Acta Pathol Microbiol Scand Sect A Pathol* 1979;87:15-17;
- [5] Hakkila J: Studies on the myocardial capillary concentration in cardiac hypertrophy due to training. *Ann Med Exp Biol Fenn* 1955;10:1-82;
- [6] Breisch EA, White FC, Nimmo LE, Mikirnan MD, Bloor CM: Exercise-induced cardiac hypertrophy: a correlation of blood flow and microvasculature. *J Appl Physiol* 1986;60:1259-1267;
- [7] Lauglin MH, Tomanek RJ: Myocardial capillarity and maximal capillary diffusion capacity in exercise-trained dogs. *J Appl Physiol*. 1987;63:1481-1486;
- [8] Hudlicka O, Tyler KR: Angiogenesis. *The Growth of the vascular system*. London Academic 1986;
- [9] Tharp GD, Wagner CT: Chronic exercise and cardiac vascularisation. *Eur J Appl Physiol* 1982;48:97-104;
- [10] Brown MD: Exercise and coronary vascular remodeling in the healthy heart. *Exp Physiol* 2003;88:645-658;
- [11] Lloyd PG, Yang HT, Terjung RL: Arteriogenesis and angiogenesis in rat ischemic hindlimb: role of nitric oxide. *Am J Physiol HeartCirc Physiol* 2001;281:H2528-H2538;
- [12] White FC, Bloor CM, McKirnan MD, Carroll Susan M: Exercise training in swine promotes growth of arteriolar bed and capillary angiogenesis in heart. *J Appl Physiol* 1998;85:1160-8;
- [13] Michael JB Kutryk, Ducan J Stewart: Angiogenesis of heart. *Microscopy Research and Technique* 2003;60:138-158;
- [14] Prior BM, Yang HT, Terjung RL: What makes vessels grow with exercise training?. *J Appl Physiol* 2004;97:1119-28;
- [15] Djonov V, Baum O, and Burri PH: Vascular remodeling by intussusceptive angiogenesis. *Cell Tissue Res* 2003;314:107-117;
- [16] Hurz H, Burre PH, and Djonov V: Angiogenesis and vascular remodeling by intussusception: from form to function. *News Physiol Sci* 2003;18:65-70;
- [17] Rivilis I, Milkiewicz M, Boyd P, Goldstein J, Brown MD, Egginton S, Hansen FM, Hudlicka O, Haas TL: Differential involvement of MMP-2 and VEGF during muscle stretch- versus shear stress-induced angiogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;283(4):H1430-8;
- [18] Bloor CM: Angiogenesis during exercise and training. *Angiogenesis* 2005;8:263-271;
- [19] Egginton S, Zhou AL, Brown MD, Hudlicka O: Unorthodox angiogenesis in skeletal muscle. *Cardiovasc Res* 2001;49:634-646;
- [20] Haas TL, Milkiewicz M, Davis SJ, Zhou AL, Egginton S, Brown MD, Madri JA., Hudlicka O: Matrix metalloproteinase activity is required for activity-induced angiogenesis in rat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279:H1540-H1547;
- [21] Goto F, Goto K, Weindel K, Folkman J: Synergistic effects of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on the proliferation and cord formation of bovine capillary endothelial cells within collagen gels. *Lab Invest* 1993;69:508-517;
- [22] Wu LW, Mayo LD, Dunbar JD, Kessler KM, Baerwald MR, Jaffe EA, Wang D, Warren RS, Donner DB: Utilization of distinct signaling pathways by receptors for vascular endothelial cell growth factor and other mitogens in the induction of endothelial cell proliferation. *J Biol Chem* 2000;275:5096-5103;
- [23] Matsumoto T and Claesson-Welsh L: VEGF receptor signal transduction. *Sci STKE* 2001;2001:RE21;
- [24] Cucina A, Borrelli V, Randone B, Coluccia P, Sapienza P, Cavallaro A: Vascular endothelial growth factor increases the migration and proliferation of smooth muscle cells through the mediation of growth factors released by endothelial cells. *J Surg Res* 2003;109:16-23;
- [25] Amaral SL, Linderman RJ, Morse MM, Greene AS: Angiogenesis induced by electrical stimulation is mediated by angiotensins II and VEGF. *Microcirculation* 2001;8:57-67;
- [26] Annex BH, Torgan CE, Lin P, Taylor DA, Thompson MA, Peters KG, Kraus WE: Induction and maintenance of increased VEGF protein by chronic motor nerve stimulation in skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1998;274:H860-H867;
- [27] Hang J, Kong L, Gu JW, and Adair TH: VEGF gene expression is upregulated in electrically stimulated rat skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1995;269:H1827-H1831;
- [28] Breen EC, Johnson EC, Wagner H, Tseng HM, Sung LA, Wagner PD: Angiogenic growth factor mRNA responses in muscle to a single bout of exercise. *J Appl Physiol* 1996;81:355-361;
- [29] Gustafsson T, Puntschart A, Kaijser L, Jansson E, Sundberg CJ: Exercise-induced expression of angiogenesis-related transcription and growth factors in human skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999;276:H679-85;
- [30] Gustafsson T, Knutsson A, Puntschart A, Kaijser L, Nordqvist AC, Sundberg CJ, Jansson E: Increased expression of vascular endothelial growth factor in human skeletal muscle in response to short-term one-legged exercise training. *Pflügers Arch* 2002;444:752-759;
- [31] Richardson RS, Wagner H, Mudaliar SR, Henry R, Noyszewski EA, Wagner PD: Human VEGF gene expression in skeletal muscle: effect of acute normoxic and hypoxic exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1999;277:H2247-H2252;
- [32] Gavin TP, Robinson CB, Yeager RC, England JA, Nifong LW, Hickner RC: Angiogenic growth factor response to acute systemic exercise in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2004;96:19-24;
- [33] Hoffner L, Nielsen JJ, Langberg H, Hellsten Y: Exercise but not prostanoids enhance levels of vascular endothelial growth factor and other proliferative agents in humans skeletal muscle interstitium. *J Physiol* 2003;550:217-225;
- [34] Hiscock N, Fischer CP, Pilegaard H et al.: Vascular endothelial growth mRNA expression and arteriovenous balance in response to prolonged, submaximal exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;285:H1759-63;
- [35] Gavin TP, Spector DA, Wagner H, Breen EC, Wagner PD: Effect of captopril on skeletal muscle angiogenic growth factor responses to exercise. *J Appl Physiol* 2000;88:1690-1697;
- [36] Gavin TP, Wagner PD: Attenuation of the exercise-induced increase in skeletal muscle Flt-1 mRNA

- by nitric oxide synthase inhibition. *Acta Physiol Scand* 2002;175:201-209;
- [37] Lloyd PG, Prior BM, Yang HT, Terjung RL: Angiogenic growth factor expression in rat skeletal muscle in response to exercise training. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003;284:H1668-H1678;
- [38] Milkiewicz M, Hudlicka O, Verhaeg J, Egginton S, Brown M D: Differential expression of Flk-1 and Flt-1 in rat skeletal muscle in response to chronic ischaemia: favourable effect of muscle activity. *Clin Sci (Lon)* 2003;105(4):473-82;
- [39] Cunningham SA, Tran TM, Arrate MP, Bjercke R, Brock TA: KDR activation is crucial for VEGF165-mediated Ca²⁺ mobilization in human umbilical vein endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 1999;276:C176-C181;
- [40] Vassilakopoulos T, Deckman G, Kebbewar M, Rallis G, Harfouche R, Hussain SN: Regulation of nitric oxide production in limb and ventilatory muscles during chronic exercise training. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003;284:L452-L457;
- [41] Zinche M, Morbidelli L: Nitric oxide and angiogenesis. *Journal of Neuro-Oncology* 2000;50:139-148;
- [42] Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Madri JA, Sessa Wc: Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cell *J Clin Invest* 1997;100(12):3131-9;
- [43] Morbidelli L, Chang C-H, Douglas JG, Granger HJ, Ledda F, Ziche M: Nitric oxide mediates the mitogenic effect of VEGF on coronary venular endothelium. *Am J Physiol* 1996;270(39):H411-H415;
- [44] Murohara T, Asahara T, Silver M, Bauters C, Masuda H, Kalka C, Kearney M, Donghui C, Dongfen C, Symes J, Fishman M C, Huang P L, Isner J M: Nitric Oxide Synthase Modulates Angiogenesis in Response to Tissue Ischemia. *J Clin Invest* 1998;101(11):2567-2578;
- [45] Bellafiore M, Battaglia G, Palumbo D, Macaluso F, Bianco A, Palma A, Farina F: Effetti dell'allenamento di endurance sulla microvascolarizzazione del miocardio di topo. XXII Congresso Nazionale Associazione Nazionale Specialisti in Medicina Dello Sport "G. D'Annunzio" 2006;
- [46] Stavri GT, Zachary IC, Baskerville PA, Martin JF, Erusalimsky JD: Basic fibroblast growth factor upregulates the expression of vascular endothelial growth factor in vascular smooth muscle cells: synergistic interaction with hypoxia. *Circulation* 1995;92:11-14;
- [47] Babaei S, Teichert-Kuliszewska K, Monge JC, Mohamed F, Bendeck MP, Stewart DJ: Role of nitric oxide in the angiogenic response in vitro to basic fibroblast growth factor. *Circ Res* 1998;82:1007-1015;
- [48] Deschenes MR, Ogilvie RW: Exercise stimulates neovascularization in occluded muscle without affecting bFGF content. *Med Sci Sports* 1999;31:1599-604;
- [49] Egginton S, Hudlicka O, Brown MD, Walter H, Weiss JB, Bate A: Capillary growth in relation blood flow and performance in overloaded rat skeletal muscle. *J Appl Physiol* 1998;85:2025-32;
- [50] Gigante B, Tarsitano M, Cimini V, De Falco S, Persico MG: Placenta growth factor is not required for exercise-induced angiogenesis. *Angiogenesis* 2004;7:277-84;
- [51] Gale NW and Yancopoulos GD: Growth factors acting via endothelial cell-specific receptor tyrosine kinases: VEGFs, angiopoietins, and ephrins in vascular development. *Genes Dev* 1999;13:1055-1066;
- [52] Yamaguchi M, Yatsuyanagi E, Yun SS, Nakajima N, Madri JA, Sumpio BE: Cyclic strain stimulates early growth response gene product 1-mediated expression of membrane type 1 matrix metalloproteinase in endothelium. *Lab Invest* 2002;82(7):949-56;
- [53] Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E: Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature* 1992;359:843-845;
- [54] Gerber HP, Condorelli F, Park J, Ferrara N: Differential transcriptional regulation of the two vascular endothelial growth factor receptor genes. Flt-1, but not Flk-1/KDR, is upregulated by hypoxia. *J Biol Chem* 1997;272:23659-23667;
- [55] Frank J, Palmer L A, Zhou N, Johns R A: Hypoxic Regulation of Inducible Nitric Oxide Synthase via Hypoxia Inducible Factor-1 in Cardiac Myocytes. *Circ Res* 2000;86:319-325;
- [56] Wang Y, Chang JM, Li YC, Li YS, Shyy JY, Chien S: Shear stress and VEGF activate IKK via Flk-1/Cbl/Akt signaling pathway. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004;286:H685-H692;
- [57] Zhou AL, Egginton S, Brown MD, Hudlicka O: Capillary growth in overloaded, hypertrophic adult rat skeletal muscle: an ultrastructural study. *Anat Rec* 1998;252:49-63;
- [58] Chang H, Wang BW, Kuan P, Shyu KG: Cyclic mechanical stretch enhances angiopoietin-2 and Tie2 receptor expression in cultured human umbilical vein endothelial cells. *Clin Sci (Lond)* 2003;104:421-428;
- [59] Hudlicka O, Brown M, Egginton S: Angiogenesis in skeletal and cardiac muscle. *Physiol Rev* 1992;72:369-417;
- [60] With FC, Carroll SL, Magnet A et al: Coronary collateral development in the swine after coronary artery occlusion. *Circ Res* 1992;71:1490-500
- [61] Hastings AB, White FC, Sanders TM, Bloor CM: Comparative physiological responses to exercise stress. *J Appl Physiol* 1982;52:1077-1083;
- [62] Skalak TC, Price RJ, Zeller PJ: Where do new arterioles come from? Mechanical forces and microvessel adaptation. *Microcirculation* 1998;5:91-100.
- [63] Zheng W, Brown MD, Brock TA, Bjercke RJ, Tomanek RJ: Bradycardia-induced coronary angiogenesis is dependent on vascular endothelial growth factor. *Circ Res* 1999;85(2):192-8;
- [64] Nilsen TS (NOR), Daigneault T (CAN), Smith M (USA): General Fitness Training;
- [65] Shephard RJ, MD, PhD, DPE, Balady GJ, MD: Exercise as Cardiovascular Therapy. *Circulation*. 1999;99:963-972;
- [66] Martin WH 3rd, Kohrt WM, Malley MT, Korte E, Stoltz S: Exercise training enhances leg vasodilatory capacity of 65-yr-old men and women. *J Appl Physiol* 1990;69:1804-1809;
- [67] Coggan AR, Spina RJ, King DS, Rogers MA, Brown M, Nemeth PM, Holloszy J O: Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60- to 70-yr-old men and women. *J Appl Physiol* 1992;72:1780-1786;
- [68] Tomanek R J, PhD: Age as Modulator of Coronary Capillary Angiogenesis. Editorial Comment;
- [69] DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR: Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation* 2000;102:1351-1357;
- [70] Charles MN, Charifi J, Verney V, Pichot L, Feasson F, Costes and C Denis: Effect of endurance training on muscle microvascular filtration capacity and vascular bed morphometry in the elderly. *Acta Physiol* 2006;187:399-406.