

## Esercizio fisico e salute cardiovascolare: il punto di vista molecolare

**Arsenio Veicsteinas\***  
**Marina Marini\*\***

*L'evidenza epidemiologica supporta il dato che l'esercizio fisico regolare moderato riduce il rischio di patologie cardiocircolatorie e degenerative, rappresentando un valido mezzo di protezione per diversi tessuti, in particolare il miocardio. Tuttavia, i meccanismi molecolari che stanno alla base di questo fenomeno meritano ulteriori approfondimenti, così come negli studi illustrati di seguito*

**L**e malattie cardiovascolari sono il principale killer nel mondo occidentale. Recenti studi indicano che ogni anno muoiono per patologie coronariche più di 7 milioni di persone.

Eppure, a differenza di tante altre malattie largamente diffuse, lo strumento per prevenire e, perfino, per curare, almeno in parte, tali patologie è noto da tempo ed è alla portata di tutti: l'esercizio muscolare.

Gli Stati Uniti hanno lanciato da più di un anno una enorme campagna conoscitiva "Exercise is Medicine" su questa drammatica realtà, con l'obiettivo di sensibilizzare l'opinione pubblica e con la speranza così di ridurre gli spaventosi costi che una vita "non virtuosa" provoca sulla sanità, a maggior ragione ora che anche in quel Paese sta diventando pubblica.

Il nostro Paese non è da meno. Il Ministero della Salute e la Federazione Medico Sportiva Italiana si sono attivati con impegno, ma i risultati sono tuttora deludenti, almeno a giudicare dall'incremento della percentuale di persone, anche in età scolare, in sovrappeso o francamente obese.

Come notizia storica, è suggestivo

che colui che per primo ha coniato il termine che indica proprio il dolore cardiaco, l'*angina pectoris*, William Heberden, un medico inglese del XVIII secolo, abbia anche descritto un paziente che si era "curato" spaccando legna per mezz'ora al giorno, identificando così nell'attività fisica una potente contromisura ai problemi coronarici.

Evidentemente, in quel caso, si trattava di una lieve e transitoria ischemia miocardica da insufficienza coronarica, che ha tratto grande giovamento dall'esercizio fisico.

Da decenni ormai la scienza non accetta più le osservazioni aneddotiche e vengono condotti studi epidemiologici su larga scala, che coinvolgono migliaia di pazienti, seguiti per anni, a volte decenni, in maniera controllata.

Da notare anche che gli studi epidemiologici più recenti dimostrano che l'esercizio fisico moderato e praticato con regolarità previene non solo le patologie cardiovascolari, ma tutte le numerose patologie e le numerose condizioni dismetaboliche che generalmente sono associate all'invecchiamento, quali il diabete di tipo 2, l'ipertensione arteriosa, l'obesità, la depressione, la perdita o riduzione delle capacità cognitive, i dolori articolari, il calo della forza muscolare e dell'equilibrio, l'osteoporosi e perfino alcuni tipi di tumore.

### ■ Collaborazione Mmg/specialista

Pertanto, se è vero, come è ormai appurato, che l'esercizio fisico ha

effetti, almeno in parte, farmacologici, il medico dovrà prescriverlo con tanto di dosaggio e di controindicazioni e il laureato in scienze motorie potrà quindi somministrarlo con piena cognizione di causa e in totale sicurezza.

L'associazione tra medico di famiglia e specialista, in particolare in medicina dello sport, da una parte, e laureato in scienze motorie (ex ISEF) dall'altra, non è mai stata né pienamente compresa né accettata, se non in modo molto limitato, nel nostro Paese. Noi siamo convinti che sarà da questa associazione, che nel tempo si espanderà fortemente, che nasceranno le premesse per una corretta e adeguata prevenzione a tutte le età.

### ■ Ricerca clinica

Con queste premesse, la ricerca clinica è oggi tesa a meglio comprendere quale uso sia opportuno fare del "farmaco" esercizio fisico, soprattutto per quanto riguarda i pazienti affetti dalle patologie coronariche e cardiocircolatorie in genere. E i laboratori di ricerca, in particolare di fisiologia, di biochimica e di biologia molecolare non sono da meno, impegnandosi ormai da qualche anno a portare avanti una ricerca di altro tipo, volta a comprendere gli intimi meccanismi che garantiscono tali vantaggi.

Si studiano i meccanismi biomolecolari e cellulari attraverso i quali l'attività fisica esercita i suoi effetti benefici. Studi che non possono es-

\* Ordinario di Fisiologia  
Dipartimento di Scienze dello Sport,  
Nutrizione e Salute  
Università degli Studi di Milano  
Centro di Medicina dello Sport,  
Fondazione Don Gnocchi, Milano

\*\* Associato di Biologia  
Dipartimento di Istologia,  
Embriologia e Biologia Applicata  
Università degli Studi di Bologna

sere attuati sull'uomo, ma richiedono l'uso di modelli animali, per molteplici motivi. In primo luogo, vi sono dei limiti ovvi al prelievo di tessuti e liquidi corporei nell'uomo: si possono facilmente esaminare campioni di sangue e urina.

Si può valutare la risposta cardiorespiratoria all'esercizio muscolare, al limite è possibile anche, in selezionati casi, effettuare una biopsia muscolare mininvasiva, ma ovviamente nulla di più.

In secondo luogo, a causa della grande variabilità genetica, di stili di vita e di altri numerosi vari parametri, gli studi sull'uomo "diretti" richiederebbero una campionatura molto elevata. Infine, solo sull'animale è possibile utilizzare la metodica dell'ischemia/riperfusione miocardica, oggi ampiamente utilizzata per valutare gli effetti cardioprotettivi di farmaci e procedure.

A queste limitazioni si può ovviare studiando un numero molto più limitato di animali da laboratorio, che sono disponibili con un background genetico uniforme e che possono essere sottoposti a regimi dietetici e comportamentali predefiniti, per esempio vengono fatti "allenare" su un ergometro trasportatore (tapis roulant) per periodi definiti e con note intensità di esercizio.

Al termine dello studio, essi possono essere sottoposti, previa anestesia, a procedure quali ischemia cardiaca sperimentale o sacrificati per consentire le analisi biochimiche e di biologia molecolare di organi e tessuti quali il cuore, il fegato, i vari tipi di muscoli, ecc.

### ■ Gruppo di studio

Pochi anni fa, durante un incontro con colleghi universitari appartenenti a discipline diverse, nacque l'idea di creare un gruppo multidisciplinare per studiare i meccanismi cellulari e molecolari indotti dall'esercizio. In altri termini, alla certezza epidemiologica che l'esercizio riduce i rischi di malattia, si voleva dare il nostro contributo, associandoci ad altri studi soprattutto statunitensi, del perché l'eser-

cizio fisico offriva tale beneficio.

Eravamo già tutti di età medio/alta e non certo né atleti né sportivi. Si scelse quindi l'esercizio di intensità moderata, ma continuativo nel tempo, quello che un "cinquantenne" pratica in palestra o sui campi sportivi e non un esercizio intenso, come spesso riportato nella maggior parte della letteratura scientifica. Dopo alcuni tentativi il progetto venne finanziato in parte dal Ministero dell'Università e della Ricerca Scientifica, in parte da istituzioni private, quali la Fondazione Cariplo e la Fondazione Don Gnocchi. Per qualche anno, nei nostri laboratori sono stati allenati svariati gruppi di ratti maschi per periodi fino a quattro mesi. L'allenamento consisteva in allenamenti giornalieri di un'ora per tre giorni la settimana su ergometro trasportatore appositamente realizzato per piccoli animali.

La velocità dell'ergometro, inizialmente bassa, veniva aumentata gradualmente nel corso di due settimane fino a raggiungere una velocità costante per la rimanente parte del periodo prefissato. Ad alcuni gruppi di ratti abbiamo fatto raggiungere un livello di allenamento moderato, ossia corrispondente a quello che raggiungerebbe una persona di media età che desidera semplicemente "mantenersi in forma".

Altri gruppi invece venivano allenati a percorrere maggiori distanze e, quindi, raggiungevano un livello di allenamento più intenso, paragonabile comunque a quello di uno sportivo amatoriale, non certo di un maratoneta, anche di medio livello. Parallelamente, altri gruppi di controllo, per pari periodi rispetto ai ratti allenati, venivano semplicemente spostati da una gabbia all'altra per garantire a tutti un eguale livello di manipolazione.

Inoltre, altri gruppi di ratti, al termine del periodo di allenamento, erano messi "a riposo" quattro settimane, per potere studiare gli effetti della sospensione dell'attività fisica, come può verificarsi in un uomo che debba sospendere l'allenamento per un mese.

Il nostro gruppo e altri colleghi italiani che nel frattempo si erano associati a noi, si sono fatti entusiasticamente coinvolgere in questo progetto, che non si è limitato allo studio del solo sistema cardiovascolare, ma anche degli effetti dell'allenamento sul muscolo, sul tendine, sull'apparato respiratorio e genitale, su alcuni degli aspetti del metabolismo aerobico, sulle variazioni ponderali e sul consumo alimentare.

### ■ Risultati sul sistema cardiovascolare

Ciò che segue si limita comunque a riportare i principali risultati ottenuti sul sistema cardiovascolare.

La ricerca si è attivata su due direzioni principali.

■ **Prima fase:** è stata valutata la capacità che ha l'allenamento aerobico di conferire "cardioresistenza", ossia di limitare i danni di episodi ischemici quali l'infarto del miocardio, cardioresistenza valutata utilizzando la metodica della ischemia/riperfusione.

■ **Seconda fase** (su ratti allenati in modo identico): è stata effettuata una analisi morfologica della vascolarizzazione miocardica e biochimica, per uno studio dei meccanismi molecolari della cardioprotezione.

#### ➤ *Cardioresistenza*

Nella prima fase, ai ratti, anestetizzati, veniva procurata una occlusione coronarica di durata limitata, seguita da un periodo di ripresa del flusso ematico, similmente a quanto si verifica nell'uomo prontamente soccorso con adeguati interventi. Quindi, il cuore veniva prelevato e trattato per uno studio morfologico per quantificarne il danno. I risultati sono stati decisamente confortanti. Infatti, il danno era ben più limitato nei ratti allenati, anche moderatamente, rispetto ai sedentari.

Aumentando moderatamente l'intensità dell'allenamento anche la cardioprotezione aumentava.

Inoltre, i ratti allenati conservavano,

seppure in misura minore, tale cardioprotezione anche dopo un periodo di sospensione dell'allenamento, almeno fino ad un mese.

### ► **Meccanismi molecolari della cardioprotezione**

Quali molecole e quali meccanismi sono responsabili di questi effetti? A questi quesiti ha dato qualche indicazione la seconda fase sperimentale. Abbiamo confermato che, anche in seguito ad allenamento assai moderato, nel miocardio si attiva la sintesi cellulare di alcune molecole chiave. Innanzitutto, si induce la sintesi di alcune proteine "heat-shock", ossia di proteine che si innalzano anche in caso di ipertermia (febbre), a proteggere la struttura di altre proteine che tenderebbero a denaturare.

Queste proteine sono una specie di panacea, in quanto hanno effetti protettivi in tutte le cellule dell'organismo e si ritiene siano tra le difese più ancestrali conservate dalle cellule attuali.

Un'altra importante molecola indotta dall'allenamento nel miocardio è un enzima antiossidante, la superossido-dismutasi mitocondriale, che previene il danno da radicali liberi. In effetti, il "lavoro aggiuntivo" cui è sottoposto il miocardio in seguito ad esercizio fisico determina una maggiore produzione di radicali liberi, potenzialmente pericolosi agenti di gravi danni cellulari, ma in quantità tuttavia non dannosa, perché contrastata dall'accumularsi di antiossidanti di produzione endogena. In pratica, la cellula cardiaca attivata con l'esercizio difende se stessa dalla maggiore produzione di radicali liberi producendo molecole che li inattivano.

Oltre a questo enzima, nel cuore dell'animale allenato vengono sintetizzate altre molecole antiossidanti, che contribuiscono a precondizionare il cuore nei confronti di eventuali danni ischemici. Tale protezione indotta dall'allenamento è poi disponibile sia ogniquale volta il cuore è sottoposto al "lavoro aggiuntivo" conseguente un esercizio - anche intenso - sia in caso di un

insulto ischemico. E in ciò risiede l'effetto cardioprotettivo dell'esercizio stesso.

I nostri studi hanno messo in luce che il miocardio si adatta anche in tanti altri modi all'allenamento, per esempio modificando in maniera molto complessa le proteine di membrana o quelle deputate all'utilizzo dell'energia.

Un dato decisamente nuovo, in quanto ipotizzato ma non dimostrato sistematicamente, riguarda la capacità del cuore di aumentare, in base agli stimoli derivanti dall'allenamento, la propria vascolarizzazione capillare. Si tratta di una modificazione anatomica e, quindi, relativamente persistente, ossia ancora riscontrabile dopo la cessazione dell'allenamento per un mese.

In termini pratici, la formazione di circuiti sanguigni collaterali nel cuore di un mammifero allenato comporta minori danni in caso di un'eventuale occlusione trombotica, perché i vasi neo-formati consentono di irrorare comunque le cellule, mantenendole in vita.

Infine, nel corso delle nostre ricerche si è raggiunto un risultato inedito dallo studio di particolari enzimi coinvolti nel mantenimento dello stato ridotto del colesterolo. Il colesterolo ossidato va a formare, con le proteine di trasporto, il cosiddetto "colesterolo cattivo". L'allenamento moderato mette un freno a tale ossidazione, inducendo un sottotipo di paraoxonasi, la PON3, che, limitando l'ossidazione del colesterolo, ne previene gli effetti aterogenici.

### ■ **Conclusioni**

In conclusione, i nostri risultati, che vanno ad aggiungersi ai dati epidemiologici sull'uomo e ai risultati sperimentali ottenuti dai numerosi altri gruppi di tutto il mondo, contribuiscono a produrre una prova inconfutabile che l'attività fisica continuativa, anche moderata, comporta grandi benefici per l'organismo e per il sistema cardiovascolare in particolare.

Ma vorremmo aggiungere che recentemente si è passati dalla consapevolezza, suffragata scientificamente, che l'attività fisica fa bene, alla consapevolezza che il suo contrario, l'inattività, fa "male", come bene sintetizzato in un recente articolo (Booth et al, 2009).

Il nostro studio prosegue ora (o almeno vorrebbe proseguire, nonostante le gravi limitazioni economiche dovute alla situazione attuale, che ne ostacolano fortemente l'attuazione) sullo stesso tema, in quanto, come sempre, la ricerca scientifica, anche se sembra offrire alcune risposte che appaiono certe, apre altri quesiti e soprattutto dimostra sempre di più la nostra abissale ignoranza sul funzionamento della materia vivente.

### **BIBLIOGRAFIA**

- Booth FW et al. *Free Radical Research* 2009; 543.
- Bruce B et al. Aerobic exercise and its impact on musculoskeletal pain in older adults: a 14 year prospective, longitudinal study. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 1263-70.
- Campbell WW et al. Effects of resistance training and dietary protein intake on protein metabolism in older adults. *Am J Physiol* 1995; 268: 1143-53.
- Heberden W. *Commentaries on the History and Cure of Diseases*. London, Mews-Gate, 1802.
- Larson EB et al. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med* 2006; 144: 73-81.
- Lee IM et al. Associations of light, moderate, and vigorous intensity physical activity with longevity. *Am J Epidemiology* 2000; 151: 293-9.
- Mackay J, Mensah G. *Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, World Health Organization, 2007, p. 46-9.
- Petrella RJ et al. Can adoption of regular exercise later in life prevent metabolic risk for cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2005; 28: 694-701.
- Larson EB et al. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Ann Intern Med* 2006; 144: 73-81.
- Key TJ et al. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr* 2004; 7: 187-200.

### **Pubblicazioni del gruppo di ricerca sul progetto PRIN (Progetti di Ricerca di Interesse Nazionale)**

- Giusti B et al. *BMC Genomics* 2009; 10: 342.
- Malek MH et al. *Exp Physiol*. 2010; 95: 359-68.
- Marini M et al. *Eur J Appl Physiol* 2007; 99: 503-10.
- Marini M. *Histochem Cell Biol* 2008; 129: 479-87.
- Romani R et al. *J Lipid Res* 2008; Dec 16.
- Samaja M et al. In: *Intermittent hypoxia*. Nova Science, N.Y., 2009, p 51-85.
- Tarricone E et al. *Cell Stress Chaperones* 2008; 13: 483-95.