

UN PROBLEMA INSOLUTO: LA DISFUNZIONE DEL VENTRICOLO DESTRO CON CONTRATTILITÀ SINISTRA CONSERVATA

P. Terrosu

U.O.C. di Cardiologia,
Ospedale Civile SS. Annunziata, ASL n°1, Sassari.

Rovesciando il paradigma classico, le evidenze scientifiche attuali dimostrano che la funzione del Ventricolo Destro (VD) è la variabile che maggiormente condiziona l'evoluzione clinica e la sopravvivenza delle malattie cardiovascolari. Non soltanto, come si potrebbe pensare, nelle cardiopatie congenite, ma anche nello scompenso ventricolare sinistro di qualunque origine e nell'ipertensione polmonare in senso lato. La concezione storica del VD come condotto passivo non indispensabile per la vita nasceva da studi sperimentali sull'animale, che indicavano come l'ablazione della parete libera del VD fosse compatibile con un'emodinamica e una sopravvivenza sostanzialmente normali. L'apparente irrilevanza del VD ai fini di una circolazione efficiente era in realtà una deduzione erronea: non si teneva in debito conto l'importanza del pericardio e la complessa natura dell'interdipendenza ventricolare. In condizioni fisiologiche, infatti, la contrazione del Ventricolo Sinistro (VS) contribuisce per un 30-40% alla eiezione del VD¹, in massima parte attraverso l'azione del setto interventricolare. In particolare, la continuità delle fibre muscolari tra VD e VS lega funzionalmente i due ventricoli attraverso il setto e costituisce la base anatomica della trazione esercitata dalla contrazione del VS sulla parete libera del VD. In aggiunta, l'accentuata convessità del setto in sistole determina un ulteriore effetto di compressione della cavità destra. Tuttavia, questi meccanismi sono operativi in condizioni di resistenze polmonari ridotte e di basso carico del VD, ma vengono meno o sono largamente insufficienti a vicariare il VD quando le pressioni polmonari aumentano (ad esempio nell'esercizio fisico) e/o quando la cavità ventricolare destra si dilata². In tali condizioni il setto interventricolare perde la sua naturale convessità e si alterano i rapporti spaziali tra i due ventricoli: di conseguenza, la funzione del VD assume progressivamente cruciale importanza per il mantenimento della portata cardiaca.

Caratteri peculiari del VD e del circolo polmonare

La funzione del VD normale

Dopo la nascita, il VD va incontro ad una serie di modificazioni anatomico-funzionali, dovute al fatto che il VD si trova a lavorare in un ambiente protetto (il circolo polmonare appunto) dove non è usualmente esposto ad elevati regimi pressori. Di conseguenza, il VD acquisisce caratteristiche anatomiche, segnatamente l'ampia cavità e la parete sottile, che lo rendono molto più adatto ad affrontare il sovraccarico di volume che non di pressione. La contrazione normale del VD si sviluppa con una modalità "peristaltica" (dalla parte tricuspidale verso l'infundibolo) e con un pattern complesso caratterizzato da un movimento prevalente base-apice e da un meccanismo "a soffiato" che avvicina la parete libera al setto, così da favorire l'efflusso verso l'arteria polmonare³. In condizioni normali, VD e VS condividono modalità di funzione similari, nel senso che pompano la stessa quantità di sangue con la stessa periodicità. Tuttavia, il consumo energetico del VD necessario per erogare lo stesso flusso è notevolmente inferiore, pari a circa 1/6 del VS, a motivo del fatto che il circolo polmonare è un sistema a resistenze notevolmente inferiori rispetto a quello sistemico (circa 1/5). Pertanto il VD può essere definito come una pompa ad alto flusso e a bassa pressione. Nel complesso, queste proprietà suggeriscono che il VD e il circolo polmonare dei mammiferi si siano evoluti per ridurre il carico meccanico e per favorire la conservazione dell'energia.

Il post-carico del VD

Il circolo polmonare è un sistema idraulico a bassa pressione e ad alta distensibilità, che agisce trasformando la gittata altamente pulsatile del VD in un flusso costante a livello dei capillari. Gli effetti delle arterie polmonari sul post-carico del VD sono fondamentalmente descritti da due componenti: a) le resistenze vascolari (che misurano il carico in condizioni di flusso costante e rappresentano la componente "statica"); b) la compliance arteriosa (che dà una stima del carico oscillatorio ovvero dell'energia spesa per trasformare il flusso pulsatile in flusso regolare), (componente "dinamica")⁴. Esistono, al riguardo, sostanziali differenze rispetto alla circolazione generale. In primo luogo, a livello sistemico il carico oscillatorio, legato alla compliance vascolare, è nel complesso trascurabile, rappresentando circa il 10% del carico totale. La situazione si ribalta a livello del piccolo circolo, dove la componente oscillatoria pesa per il 30-40% del totale. In secondo luogo, a livello sistemico solo le arterie prossimali agiscono come vasi di capacitanza e sono responsabili della compliance arteriosa, mentre le piccole arterie sono la sede della resistenza al flusso. Questo implica che, nella circolazione generale, compliance e resistenze periferiche sono regolate autonomamente e possono variare indipendentemente l'una dall'altra. Viceversa, a livello polmonare le arterie principali e i piccoli vasi contribuiscono entrambi sia alla distensibilità che alla resistenza del sistema: a causa di questa duplice funzione, esiste una relazione inversa tra capacitanza e resistenza del circolo polmonare, non di tipo lineare ma iperbolico, tale che il prodotto delle due componenti rimane costante (fig. 1A)⁵. I

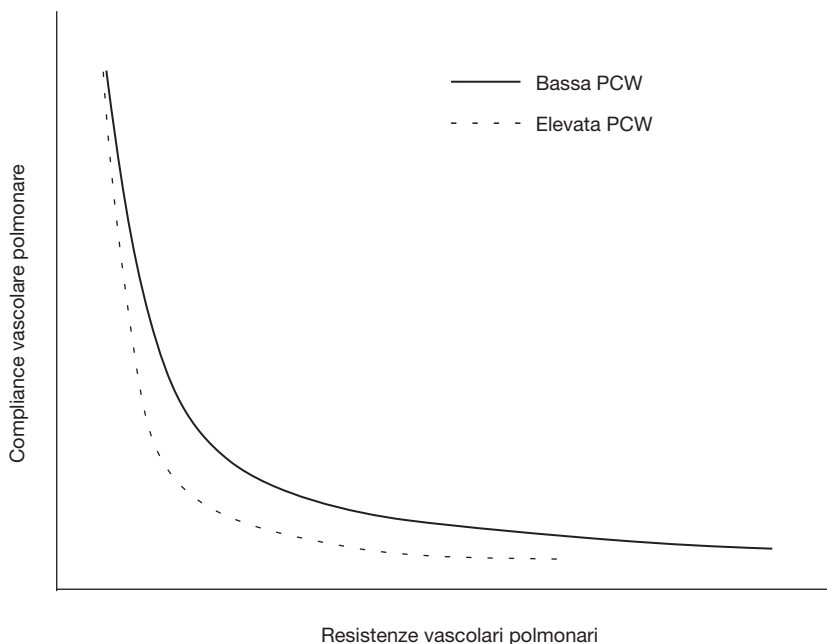


Fig. 1A. Relazione di tipo iperbolico tra compliance e resistenze vascolari nella circolazione polmonare. L'aumento della pressione capillare (PCW) irrigidisce il sistema e sposta la curva in basso e a sinistra, riducendo la compliance e aumentando il carico oscillatorio.

meccanismi che aumentano la stiffness del sistema (e quindi il carico oscillatorio) sono fondamentalmente tre: 1) alterazioni intrinseche della parete vascolare (essenzialmente fibrosi); 2) elevato regime tensivo con distensione delle arterie (che si trovano così ad operare in una parte sfavorevole della curva forza/lunghezza); 3) vasocostrizione arteriolare⁴. Un caso particolare, certamente di rilievo ai fini di questa discussione, è quello dello scompenso cardiaco sinistro con funzione sistolica conservata: la trasmissione passiva delle pressioni ai capillari e alle arterie polmonari irrigidisce il sistema e sposta la curva resistenza/capacitanza del piccolo circolo verso sinistra (fig. 1A)⁶. Il risultato finale è che, a parità di resistenze polmonari, il post-carico del VD è più elevato, a motivo del fatto che la compliance vascolare è ridotta e il carico oscillatorio aumenta proporzionalmente⁷. Dall'analisi di questa relazione discendono alcune considerazioni di notevole interesse pratico. In primo luogo, la valutazione delle resistenze polmonari, a differenza di quanto spesso si ritiene, non è una stima corretta del post-carico del VD, dal momento che considera il carico resistivo, ma non tiene conto del carico pulsatile. In secondo luogo, la natura iperbolica della relazione spiega come varia il post-carico del VD nelle varie situazioni emodinamiche. In particolare, come descritto nella fig. 1B, in condizioni di elevate resistenze polmonari, l'utilizzo di un vasodilatatore può ridurre moderatamente le resistenze vascolari, ma poiché ci troviamo nella parte piatta all'estremo della curva, l'effetto del farmaco sulla distensibilità del sistema (e quindi sul carico oscillatorio) è sostanzialmente nullo⁷. Ne deriva

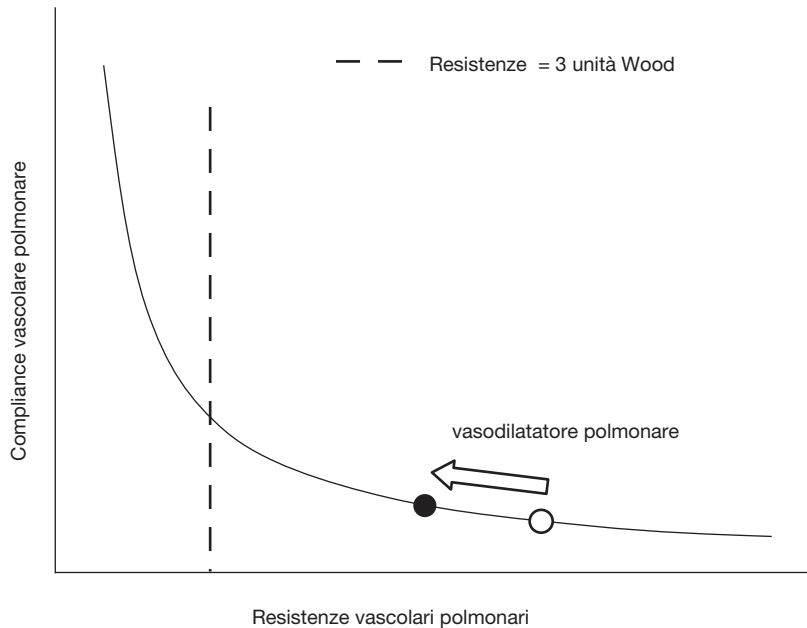


Fig. 1B. Nell'ipertensione polmonare in condizioni di alte resistenze/bassa compliance, un farmaco vasodilatatore riduce modestamente le resistenze ma non migliora la compliance e il carico oscillatorio, poiché si opera nella parte piatta all'estremo destro della curva.

che la riduzione del post-carico totale è modesta, tale da incidere poco sulla funzione del VD e sull'evoluzione dello scompenso destro. In aggiunta, l'aumento di portata cardiaca che spesso consegue alla vasodilatazione polmonare si traduce in un incremento del carico pulsatile del piccolo circolo, che rischia di vanificare gli effetti positivi del farmaco sul carico resistivo. Questi dati teorici possono spiegare alcune osservazioni cliniche rilevanti, quali lo scarso effetto prognostico dei vasodilatatori polmonari o il deterioramento progressivo della funzione VD nonostante la riduzione delle resistenze arteriolari polmonari⁸.

L'unità funzionale VD circolo-polmonare

Oggi si ritiene che limitarsi ad analizzare la funzione contrattile del VD è ritenuto un errore metodologico. Più propriamente, VD e circolo polmonare non possono essere considerati come entità separate, ma costituiscono un'unica, inscindibile unità funzionale⁹. Specificamente, con il termine di accoppiamento ventricolo-arterioso si indica la relazione che esiste tra contrattilità del VD da un lato e post-carico dall'altro. Nella pratica clinica, la capacità del VD di aumentare la forza di contrazione in maniera proporzionale al post-carico esercitato dal circolo polmonare è l'elemento critico che mantiene un accoppiamento ventricolo-polmonare corretto e l'unità funzionale in equilibrio emodinamico. Di conseguenza, si potrà avere una riduzione della funzione di pompa del VD quando il post-carico ecceda la capacità di adattamento del VD, pur in presenza di un'esaltata contrattilità del miocardio destro. Da qui l'op-

portunità di non restringere l'attenzione allo studio del VD, ma di integrare i dati nel più ampio contesto del rapporto VD-piccolo circolo. Non a caso, alcuni degli indici di contrattilità più usati nella pratica clinica, segnatamente l'accorciamento frazionale di area e il TAPSE, sono più propriamente indici di accoppiamento ventricolo-arterioso. La stima della contrattilità e del post-carico del VD è esercizio difficoltoso e matematicamente sofisticato, che ancora oggi non può prescindere da una valutazione emodinamica invasiva¹³. I parametri usualmente considerati, derivati dalle curve pressione-volume, sono classicamente l'elastanza ventricolare E_{max} come misura della contrattilità (definita dalla pendenza della relazione P/V telesistolico) e l'elastanza arteriosa polmonare E_a come misura del post-carico (definita dal rapporto P telesistolica/ stroke volume) (fig. 2). Come logica conseguenza, la contrattilità corretta per il post-carico è rappresentata dal rapporto E_{max}/E_a . Sperimentalmente, un accoppiamento "meccanico" ottimale, ovvero con il minor dispendio energetico, si ha per valori $E_{max}/E_a=1$, mentre valori di $E_{max}/E_a=1.5-2.0$ indicano il massimo trasferimento di energia dal VD al circolo polmonare¹⁰. Di fatto in clinica, per ovvie ragioni di praticità, l'analisi della funzione del VD è prevalentemente basata sull'ecocardiogramma. Per quanto la problematica esuli dal contesto attuale, possiamo ricordare che, a motivo della complessa morfologia del VD, la stima dei volumi e della frazione di eiezione richiede idealmente l'ecocardiogramma 3D o la risonanza magnetica cardiaca. Specificamente, la funzione sistolica dovrebbe essere valutata all'ECO 2D con una molteplicità di parametri, sia tradizionali che innovativi. Le Linee-Guida attuali indicano che TAPSE, onda S' al TDI e "accorciamento frazionale di area" (FAC) risultano essere le variabili più affidabili e ripetibili. Più di recente, speckle tracking e strain longitudinale della parete libera hanno mostrato valore prognostico e

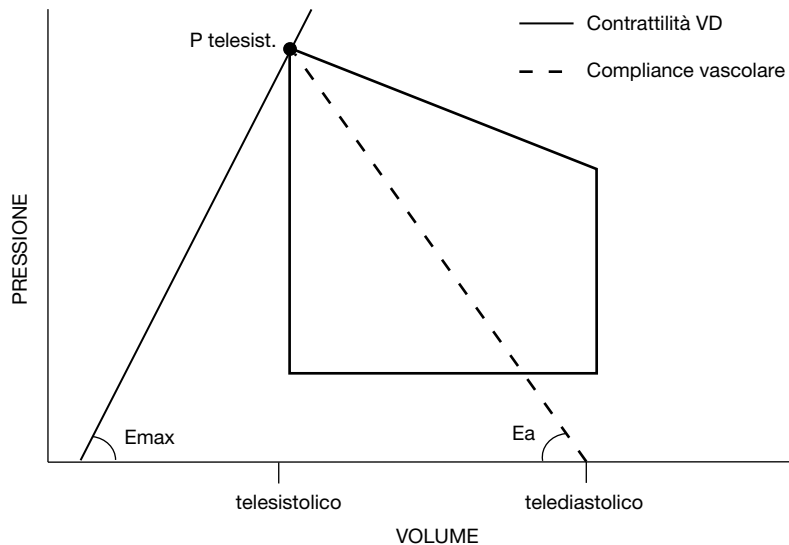


Fig. 2. Curva pressione/volume del VD. E_{max} : elastanza del VD (stima della contrattilità). E_a : elastanza arteriosa (stima della compliance).

buona correlazione con la risonanza. TAPSE e onda S' sono più propriamente indici di contrazione longitudinale del VD, ma riflettono con buona approssimazione la funzione sistolica globale. Tuttavia, essendo derivati da una misurazione di tipo monodimensionale, possono variare in relazione alla posizione del trasduttore ed essere influenzati dal movimento di traslazione-rotazione del cuore ("rocking motion"). In ogni caso, TAPSE <17 mm, onda S' <9.5 cm/sec e FAC <35% sono indici attendibili di disfunzione sistolica del VD. Tra gli indici di performance globale, ha mostrato utilità clinica il TEI index, calcolato al doppler o al TDI: per quanto poco preciso in caso di alta pressione atriale destra, valori >0.43 al Doppler e >0.54 al TDI indicano una depressione della funzione del VD.

La disfunzione "isolata" del VD

La disfunzione ventricolare destra "isolata", ovvero in assenza di cardiopatie congenite e/o di grossolane alterazioni valvolari o miocardiche, è nella grande maggioranza dei casi la conseguenza di un circolo polmonare morfologicamente e funzionalmente alterato ("sick lung circulation")⁹.

Schematizzando, entrano in gioco tre condizioni patologiche: a) l'ipertensione polmonare primitiva, b) le malattie del parenchima polmonare come la BPCO, c) lo scompenso cardiaco con funzione sistolica del VS conservata. Per quanto in apparenza differenti sul piano eziopatogenetico, tali condizioni condividono un complesso rimodellamento strutturale del piccolo circolo, elevate resistenze polmonari e sovraccarico di pressione del VD. Il processo è meglio caratterizzato nell'ipertensione polmonare primitiva, dove sono descritte alterazioni arteriose polmonari sequenziali e progressive che culminano nelle classiche lesioni plessiformi e trombotiche, fondamentalmente rappresentate da fenomeni multipli e disordinati di ipertrofia della media, fibrosi dell'intima e flogosi dell'avventizia.

In maniera non dissimile, un aumento della pressione atriale sinistra, quale si ha nello scompenso con frazione di eiezione conservata, provoca un barotrauma della membrana alveolo-capillare, con edema interstiziale, cui fa seguito un processo di rimodellamento dei capillari polmonari e delle piccole arterie caratterizzato da disfunzione endoteliale, ipertrofia e fibrosi della parete vascolare¹¹. Nel caso delle malattie del parenchima polmonare, il primum movens è una vasocostrizione ipossica del piccolo circolo e/o un danno diretto da fumo di sigaretta, indotto dalla combinazione di disfunzione endoteliale e rilascio locale di mediatori infiammatori¹²: anche in questo caso, l'evoluzione anatomo-patologica è quella di un rimodellamento vascolare con iperplasia intimale e muscolarizzazione delle arteriole. Sta di fatto che tutte queste condizioni condividono uno stadio finale comune, la cui espressione funzionale è l'aumento delle resistenze vascolari, con ipertensione polmonare "pre-capillare" e la cui espressione clinica è lo scompenso del ventricolo destro. Nel caso dello scompenso "sinistro" con frazione d'eiezione conservata, si distinguono due stadi emodinamici successivi: una prima fase di ipertensione polmonare "post-capillare", in cui le elevate pressioni atriali sinistre vengono trasmesse "passivamente" in via retrograda ai capillari ma le resistenze arteriolari polmonari sono ancora normali; una seconda fase di ipertensione mista "pre/post-capillare" caratterizzata dall'elevazione "sproporzionata" della pressione arte-

riosa polmonare media e dall'aumento delle resistenze vascolari del piccolo circolo. Il parametro che può distinguere le due situazioni è il gradiente "diastolico" arteria polmonare-capillari ≥ 7 mmHg (il gradiente medio utilizzato tradizionalmente varia a seconda della portata cardiaca o della pressione oscillatoria polmonare ed è quindi meno affidabile). Questa classificazione è di sostanziale importanza pratica, dal momento che un vasodilatatore polmonare è controindicato nella fase di ipertensione "passiva", poiché aumenta il flusso ematico in capillari sottoposti ad un elevato regime pressorio e può causare edema polmonare. Viceversa, si può discutere l'indicazione ad un vasodilatatore nella fase di ipertensione pre-capillare, al fine di ridurre il carico e migliorare la funzione del VD. Tale impostazione concettuale spiegherebbe i dati contrastanti del sildenafil, che non ha dato vantaggi in una popolazione non selezionata (Studio RELAX)¹³, mentre ha prodotto un marcato miglioramento dell'emodinamica in pazienti caratterizzati da resistenze polmonari elevate e dilatazione-ipocinesica del VD¹⁴.

Qualunque sia l'eziologia, l'adattamento del VD ad un elevato carico pressorio dipende da molteplici fattori, tra i quali il tipo e la severità dello stress, l'evoluitività della patologia (acuta o cronica) e il tempo di comparsa (età fetale o adulta). L'esempio paradigmatico è la sindrome di Eisenmenger, dove l'ipertrofia in età infantile è capace di mantenere il compenso molto più a lungo e in maniera più efficace che non nelle forme dell'adulto. In aggiunta, la risposta del VD è modulata dall'attivazione neuro-ormonale, dalla perfusione coronarica, dal metabolismo miocardico e da fattori genetici in senso lato¹⁵. In ogni caso, il processo di adattamento del VD consiste in un'ipertrofia della parete, fenomeno capace di generare pressioni polmonari più elevate e di contrastare l'aumento del post-carico. L'incremento dello spessore parietale avviene attraverso un'aumentata sintesi proteica e attraverso l'assemblaggio di nuovi sarcomeri, così da permettere l'allungamento dei cardiomiociti e una gittata sistolica maggiore, fattori essenziali per il mantenimento di una portata cardiaca corretta. L'effetto finale delle modifiche strutturali è quello di un VD più concentrico, con un setto interventricolare che perde l'abituale convessità verso destra e si appiattisce.

I meccanismi della disfunzione VD progressiva

Sebbene il rimodellamento del VD sia un continuum e la distinzione fra le varie fasi sia aleatoria, in quanto momenti successivi di un unico processo, nella pratica clinica si distinguono due pattern: a) "adaptive" o compensatorio, b) "maladaptive" o non-compensatorio^{15,16}.

Nel primo caso il rimodellamento è caratterizzato da ipertrofia concentrica (rapporto massa/volume più elevato), funzione sisto-diastolica preservata e condizioni cliniche stabili. Al contrario, il rimodellamento "maladaptive" è associato ad un'ipertrofia eccentrica, depressione della frazione di eiezione del VD e scompenso progressivo di tipo "destror". I meccanismi responsabili della transizione da un'ipertrofia compensatoria ad uno stadio di disfunzione progressiva del VD sono ancora non ben conosciuti e fonte di discussione. Il fenotipo "maladaptive" consiste usualmente in una riduzione della frazione di eiezione e della portata cardiaca, con una ridotta capacità di esercizio. Dal

punto di vista anatomico, i dati salienti sono una dilatazione della cavità e una fibrosi della parete miocardica. Tuttavia, tutti questi elementi risultano essere aspecifici e poco utili per descrivere un processo, come la disfunzione progressiva del VD, che è invece caratteristico e ben determinato. Diversi meccanismi causali sono stati comunemente individuati, ma tra questi si ritiene che il “maladattamento” sia soprattutto legato a due fenomeni: a) l’ischemia del VD; b) un metabolismo simil-neoplastico, rappresentato dalla glicolisi aerobica e dalla glutaminolisi.

L’ischemia del VD

L’evidenza di ischemia del VD nasce da numerose conferme clinico-sperimentali, quali il dolore anginoso, un difetto di captazione alla scintigrafia miocardica e una ridotta riserva coronarica¹⁷. In aggiunta, un marker importante di ischemia, come l’elevazione della troponina, si associa ad una prognosi peggiore. Per quanto non vi siano certezze definitive, la genesi dell’ischemia appare essere la risultante di una ridotta perfusione coronarica e di una rarefazione dei capillari miocardici. In fisiologia, una bassa pressione nel VD permette un flusso coronarico continuo sia in sistole che in diastole. In condizioni di sovraccarico pressorio, però, il gradiente sistolico aorta-VD viene ad essere ridotto o abolito: di conseguenza, il flusso coronarico è compromesso e limitato alla diastole¹⁷, fatto ancor più grave se si considera l’alta esi-

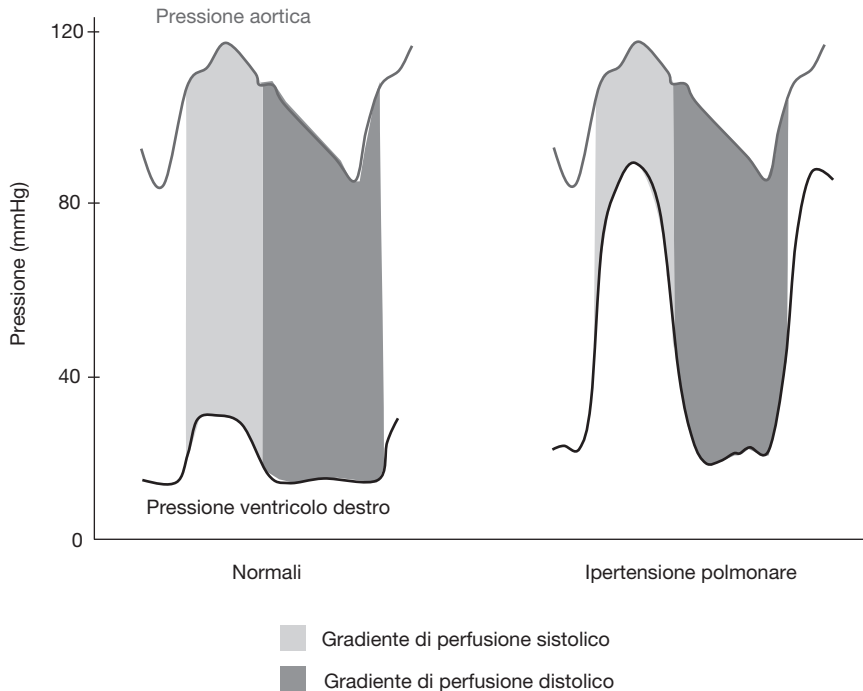


Fig. 3. Meccanismi dell’ischemia del VD nell’ipertensione: variazioni del gradiente di perfusione coronarica (e quindi del flusso miocardico) in condizioni normali e patologiche.

genza energetica del VD ipertrofico (fig. 3). A conferma di quanto detto, una riduzione del gradiente di perfusione diastolico aorta-VD <50 mmHg si accompagna ad un deterioramento della funzione contrattile. Un contributo importante ed addizionale all'ischemia del VD deriva dalla rarefazione dei capillari e delle piccole arteriole, fenomeno secondario ad un'inibizione dell'angiogenesi che coinvolge fattori di crescita quali il VEGF e il Hypoxia-Inducible Factor 1α (HIF- 1α)¹⁷. Entro certi limiti, il processo sembra essere reversibile, dal momento che almeno nell'animale si osserva una regressione della rarefazione dei capillari con l'utilizzo dei beta-bloccanti.

Nel complesso, si ipotizza che la disfunzione del VD, tipica del rimodellamento "maladaptive", rappresenti una forma di ibernazione cellulare, legata alle alterazioni ischemiche e metaboliche del miocardio ventricolare destro.

L'adattamento metabolico del VD al sovraccarico di pressione

Nell'ipertensione polmonare il metabolismo mitocondriale è attivamente e reversibilmente soppresso (fenomeno osservato sia nel miocardio ventricolare destro, che nelle arterie polmonari)¹⁶. La produzione di energia viene trasferita alla glicolisi aerobica (fenomeno di Warburg) e alla glutaminolisi, processi tipicamente descritti nelle cellule neoplastiche, che permettono una rapida crescita cellulare e inibiscono l'apoptosi¹⁸. Tuttavia, l'eccesso di stimolo proliferativo può portare ad un ingrandimento inappropriato dei miociti, ad una fibrosi della parete e ad una ridotta funzione contrattile. Per comprendere questo particolare adattamento biochimico bisogna ricordare che in condizioni normali il metabolismo del glucosio passa attraverso due processi sequenziali: la glicolisi (che produce piruvato nel citoplasma) e l'ossidazione del glucosio (che metabolizza il piruvato all'interno del mitocondrio). In condizioni patologiche, tra le quali l'ipertensione polmonare, si ha un disaccoppiamento tra glicolisi e ossidazione del glucosio, così che il metabolismo del glucosio diventa un fatto esclusivamente citoplasmatico, che si arresta alla produzione di piruvato. La stranezza è che la produzione di ATP viene limitata alla glicolisi nonostante la presenza di ossigeno sia sufficiente a permettere l'ossidazione mitocondriale (per questo motivo si parla di "glicolisi aerobica")¹⁸. In ogni caso lo shift metabolico verso la "glicolisi aerobica" ha conseguenze importanti:

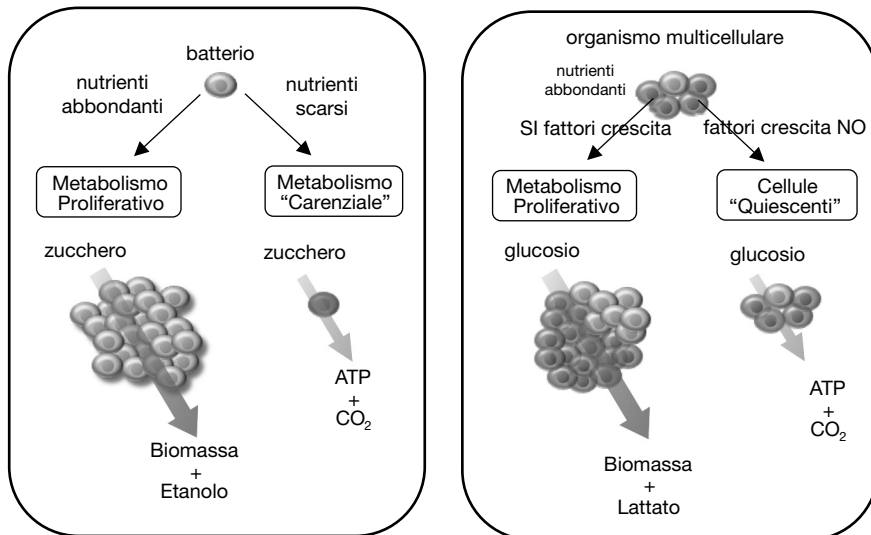
- 1) l'eccesso di piruvato viene trasformato in lattato, con acidificazione della cellula e depressione contrattile del VD;
- 2) la produzione di energia della glicolisi è limitata a 2 molecole di ATP per mole di glucosio, a fronte di una resa dell'ossidazione mitocondriale di 32 molecole;
- 3) aumenta marcatamente la captazione di glucosio della cellula (come rilevato alle immagini della FDG-PET), così da garantire il substrato per la glicolisi e per sopperire alle richieste energetiche.

In aggiunta, nell'ipertrofia del VD è selettivamente stimolata la glutaminolisi, processo che utilizza l'aminoacido glutamina come sorgente integrativa di energia e come donatore di azoto. Tecnicamente, il blocco metabolico mitocondriale avviene a livello della piruvato deidrogenasi (PDH), enzima che converte il piruvato in acetil-CoA, riformando così il ciclo di Krebs. Come risultato finale si ha una depressione della catena respiratoria e della produzione di H_2O_2 , segnale che viene percepito come carenza di O_2 . Questa condizione di pseudo-ipossia (nonostante una normale disponibilità di ossigeno) scate-

na la produzione di HIF-1 α , causa di accentuata frammentazione dei mitocondri e iperproliferazione delle cellule muscolari (miocardiche e vascolari)¹⁸.

Appare, a prima vista, incomprensibile la ragione dello “shift” verso un metabolismo di tipo cancerogeno e della produzione di ATP basata su un processo energeticamente sfavorevole come la glicolisi aerobica. In realtà, l’analogia tra miocardio ventricolare e cellula neoplastica è più apparente che reale: più propriamente, glicolisi aerobica e glutaminolisi rappresentano un pattern biochimico generico tipico di tessuti in rapida crescita quali quelli embrionali. Si tratta di adattamenti metabolici primordiali, legati alla spinta evolutiva verso la riproduzione cellulare, processo regolato, nel caso dei batteri, dalla disponibilità di sostanze energetiche e, negli organismi multicellulari, dai fattori di crescita (in questi casi, infatti, il rifornimento di nutrienti è garantito costantemente dal sangue) (fig. 4)¹⁹. Fa eccezione il tessuto tumorale, che si sottrae alla dipendenza dai fattori di crescita, proliferando in modo incontrollato. In generale, microbi e organismi complessi condividono fenotipi metabolici simili in rapporto alle condizioni ambientali in cui operano: l’esigenza primaria delle cellule proliferanti non è la produzione di energia, bensì la sintesi di biomasse a partire da precursori macromolecolari, quali i composti intermedi della glicolisi per la sintesi di ribosio e di nucleotidi o i composti della glutamina ricchi di azoto per la produzione di aminoacidi e proteine.

Al contrario, nelle fasi di quiescenza, quando i nutrienti scarseggiano o i fattori di crescita sono assenti, si arresta la produzione di biomasse e la cellula si adatta ad estrarre il massimo di energia trasformando completamente gli zuccheri in CO₂ e ATP, in modo da sopravvivere al “periodo di carestia” (fig. 4)¹⁹. Questi meccanismi evolutivi suggeriscono che vi sia un vantaggio del metabolismo non-ossidativo durante la replicazione cellulare e del metaboli-



(ridisegnata da Vander Heiden e coll. (19))

Fig. 4. Adattamenti metabolici degli organismi uni e multicellulari in rapporto alle condizioni ambientali e alla disponibilità di composti energetici (spiegazione nel testo).

smo ossidativo durante la limitazione di risorse nutritive.

Nel primo caso i composti intermedi del catabolismo sono utilizzati come “mattoni” per la sintesi di nuove cellule. Nel secondo, i nutrienti vengono completamente “digeriti” per la generazione ottimale di energia. La produzione inefficiente di ATP della glicolisi aerobica diventa un problema solo in caso di scarsità di composti energetici, ma non è questo il caso delle cellule dei mammiferi, continuamente rifornite di glucosio dal sangue circolante. Ritornando all’argomento di cui si discute, è ragionevole pensare che il particolare metabolismo del VD ipertrofico sia secondario ad un’espressione genica di tipo fetale, particolarmente efficace nelle fasi iniziali della vita per garantire la crescita di un organismo; ma spesso insufficiente nell’adulto, laddove una ipertrofia del miocardio ventricolare destro, a fronte di un carico anomalo, si rivela inadeguata a mantenere condizioni emodinamiche stabili. Una conferma indiretta di questa visione è l’aumentata espressione miocitaria di β -miosina, proteina contrattile di tipo “fetale” che ha il vantaggio di consumare meno ossigeno, a prezzo di una ridotta efficienza meccanica. Molto si discute sul meccanismo metabolico responsabile dello shift verso il rimodellamento “maladaptive”. Si ritiene che nelle prime fasi il blocco mitocondriale sia strategicamente utile, poiché promuove la sintesi di HIF-1 α e VEGF, favorendo l’ipertrofia miocardica e l’angiogenesi coronarica.

In una fase successiva, Sutendra e coll. hanno osservato un brusco aumento di radicali liberi di O₂ (di incerta natura), cui farebbe seguito uno stress ossidativo con inibizione di HIF-1 α /VEGF, blocco dell’angiogenesi e rarefazione del microcircolo²⁰. In queste condizioni, si arresta il processo di crescita-ipertrofia tessutale e si attivano le vie biochimiche dell’apoptosi e della morte cellulare. La teoria “metabolica” della disfunzione del VD è il presupposto per l’utilizzo di sostanze che ripristinino i processi ossidativi mitocondriali, così da inibire alla radice il rimodellamento vascolare polmonare e ventricolare destro.

Sperimentalmente, il dicloroacetato toglie il blocco della PDH e ripristina la trasformazione mitocondriale del piruvato in acetil-CoA: il risultato è l’inibizione del “maladattamento” e la ripresa contrattile del VD. Resta però poco chiaro se il vantaggio emodinamico sia dovuto alla regressione del rimodellamento vascolare (con una riduzione del post-carico) e/o ad un effetto diretto di prevenzione della ipertrofia-fibrosi del VD. In maniera analoga, poiché esiste in fisiologia una relazione reciproca tra le varie fonti di energia, sono stati proposti farmaci come la trimetadizina e la ranolazina che, inibendo la β -ossidazione degli acidi grassi, provocano uno shift verso il metabolismo degli zuccheri (“ciclo di Randle”) e ripristinano l’ossidazione del glucosio con miglioramento dell’ipertensione polmonare e della funzione del VD (ipotesi attualmente al vaglio di trial clinici in fase 1).

Conclusioni

I progressi recenti hanno permesso di approfondire i complessi meccanismi che legano il VD al circolo polmonare ed in particolare l’importanza dell’accoppiamento VD-arteria polmonare come inscindibile unità funzionale.

È ormai chiaro che il rimodellamento e la disfunzione del VD sono elementi cruciali nell’evoluzione clinica delle malattie cardiopolmonari, condizio-

nati dall'elevato carico pressorio del piccolo circolo, ma anche da fattori miocardici "load-indipendenti", tra i quali hanno grande rilevanza l'inadeguata perfusione coronarica e i complessi adattamenti metabolici.

Appare evidente come siano necessarie strategie terapeutiche globali dirette a supportare il VD e a correggere le alterazioni meccaniche e metaboliche, piuttosto che limitarsi ad una manipolazione delle resistenze vascolari del piccolo circolo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Santamore WP, Dell'Italia JJ.* Ventricular interdependence: significant left ventricular contributions to right ventricular systolic function. *Prog Cardiovasc Dis* 1998; 40:289-308
- 2) *Hoffman D, Sisto D, Frater RW, Nikolic SD.* Left-to-right ventricular interaction with a noncontracting right ventricle. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:1496-1502
- 3) *Haddad F, Hunt SA, Rosenthal DN, Murphy DJ.* Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation* 2008; 117:1436-48
- 4) *Lammers S, Scott D, Hunter K, Tan W, Shandas R and Stenmark KR.* Mechanics and function of the pulmonary vasculature: implications for pulmonary vascular disease and right ventricular function. *Compr Physiol* 2013; 2:295-319
- 5) *Lankhaar JW, Westerhof N, Faes TJC, Gan CT, Marque KM, Boonstra A et al.* Pulmonary vascular resistance and compliance stay inversely related during treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2008; 29:1688-169
- 6) *Tedford RJ.* Determinants of right ventricular afterload (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014; 4:211-219
- 7) *Tedford RJ, Hassoun PM, Mathai SC, Girgis RE, Russell SD, Thiemann DR, Cingolani OH et al.* Pulmonary capillary wedge pressure augments right ventricular pulsatile loading. *Circulation* 2012; 125:289-297
- 8) *van de Veerdonk MC, Kind T, Marcus JT, Mauritz GJ, Heymans MW, Bogaard HJ, Boonstra A, Marques KM, Westerhof N, Vonk-Noordegraaf A.* Progressive right ventricular dysfunction in patients with pulmonary arterial hypertension responding to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:2511-19
- 9) *Voelkel NF, Bogaard HJ and Gomez-Arroyo J.* The need to recognize the pulmonary circulation and the right ventricle as an integrated functional unit: facts and hypotheses (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2015; 5:81-89
- 10) *Naeije R, Brimiouille S and Dewachter L.* Biomechanics of the right ventricle in health and disease (2013 Grover Conference series). *Pulm Circ* 2014; 4:395-406
- 11) *Guazzi M, Phillips SA, Arena R and Lavie CJ.* Endothelial Dysfunction and Lung Capillary Injury in Cardiovascular Diseases. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2015; 57:454-462
- 12) *Weir-McCall JR, Struthers AD, Lipworth BJ and Houston JG.* The role of pulmonary arterial stiffness in COPD. *Respiratory Medicine* 2015; 109:1381-90
- 13) *Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, Semigran MJ, Lee KL, Lewis G, LeWinter MM, Rouleau JL, Bull DA, Mann DL, Deswal A, Stevenson LW, Givertz MM, Ofili EO, O'Connor CM, Felker GM, Goldsmith SR, Bart BA, McNulty SE, Ibarra JC, Lin G, Oh JK, Patel MR, Kim RJ, Tracy RP, Velazquez EJ, Anstrom KJ, Hernandez AF, Mascette AM, Braunwald E, RELAX Trial.* Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preser-

- ved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309:1268-77
- 14) *Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, Guazzi MD*. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011; 124:164-174
 - 15) *Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM et al*. Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62:D22-33
 - 16) *Ryan JJ, Huston J, Kutty S et al*. Right Ventricular Adaptation and Failure in Pulmonary Arterial Hypertension. *Can J Cardiol* 2015; 31:391-406
 - 17) *Ryan JJ, Archer SL*. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res* 2014; 115:176-88
 - 18) *Ryan JJ, Archer SL*. Emerging concepts in the molecular basis of pulmonary arterial hypertension: part I: metabolic plasticity and mitochondrial dynamics in the pulmonary circulation and right ventricle in pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2015; 131:1691-702
 - 19) *Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB*. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* 2009; 324:1029-3
 - 20) *Sutendra, G, Dromparis, P, Paulin, R, Zervopoulos, S, Haromy, A, Nagendran, J, and Michelakis, ED*. A metabolic remodeling in right ventricular hypertrophy is associated with decreased angiogenesis and a transition from a compensated to a decompensated state in pulmonary hypertension. *J Mol Med* 2013; 91:1315-27