

30.Giugno

Carburante flessibile per il cuore

*Beati i flessibili, perché non perderanno mai la loro forma
La specializzazione è per gli insetti.*

Robert A. Heinlein

Per mantenere il suo elevato fabbisogno energetico, il cuore è dotato di un meccanismo enzimatico altamente complesso ed efficiente che orchestra la produzione di ATP utilizzando molteplici substrati energetici, vale a dire acidi grassi, carboidrati (glucosio e lattato), chetoni e aminoacidi.

Il contributo di questi singoli substrati alla produzione di ATP può cambiare radicalmente, a seconda di variabili come la disponibilità del substrato, lo stato ormonale e la richiesta di energia.

I ricercatori del *Cardiovascular Research Centre, University of Alberta,*



hanno dimostrato come questa "flessibilità metabolica" sia una notevole virtù del cuore, che consente l'utilizzo di diversi substrati energetici a velocità diverse per mantenere la funzione contrattile.

Karwi QG et al. *Loss of Metabolic Flexibility in the Failing Heart*. Front Cardiovasc Med. 2018 Jun 6;5:68.

Nell'insufficienza cardiaca, la funzione cardiaca è ridotta, accompagnata da evidenti perturbazioni del metabolismo energetico e compromissione della flessibilità metabolica.

Sebbene sia generalmente accettato che la produzione complessiva di ATP mitocondriale sia compromessa nel cuore debole, c'è meno consenso su quali effettivi cambiamenti nella preferenza del substrato energetico si verificano.

Il cuore debole si sposta verso una maggiore dipendenza dalla glicolisi e dall'ossidazione dei corpi chetonici come fonte di energia, con una diminuzione del contributo dell'ossidazione del glucosio al metabolismo ossidativo mitocondriale. Anche il cuore diventa resistente all'insulina.

Tuttavia, vi è meno consenso su ciò che accade all'ossidazione degli acidi grassi nell'insufficienza cardiaca.

Mentre si ritiene generalmente che l'ossidazione degli acidi grassi diminuisca, una serie di studi clinici e sperimentali suggeriscono che l'ossidazione degli acidi grassi non è modificata o è aumentata nell'insufficienza cardiaca.

Di importanza, è che qualsiasi cambiamento metabolico che si verifica ha il potenziale per aggravare la disfunzione cardiaca e la progressione dell'insufficienza cardiaca.

Un numero crescente di prove mostra che l'aumento della produzione cardiaca di ATP e/o la modulazione della preferenza del substrato energetico cardiaco è positivamente correlata alla funzione cardiaca e può portare a risultati migliori. Ciò include l'aumento dell'ossidazione del glucosio e dei chetoni e la diminuzione dell'ossidazione degli acidi grassi.

Nonostante i notevoli progressi nel trattamento dei disturbi cardiaci, la prevalenza **dell'insufficienza cardiaca (HF)** continua a crescere, rendendola un onere medico ed economico globale.

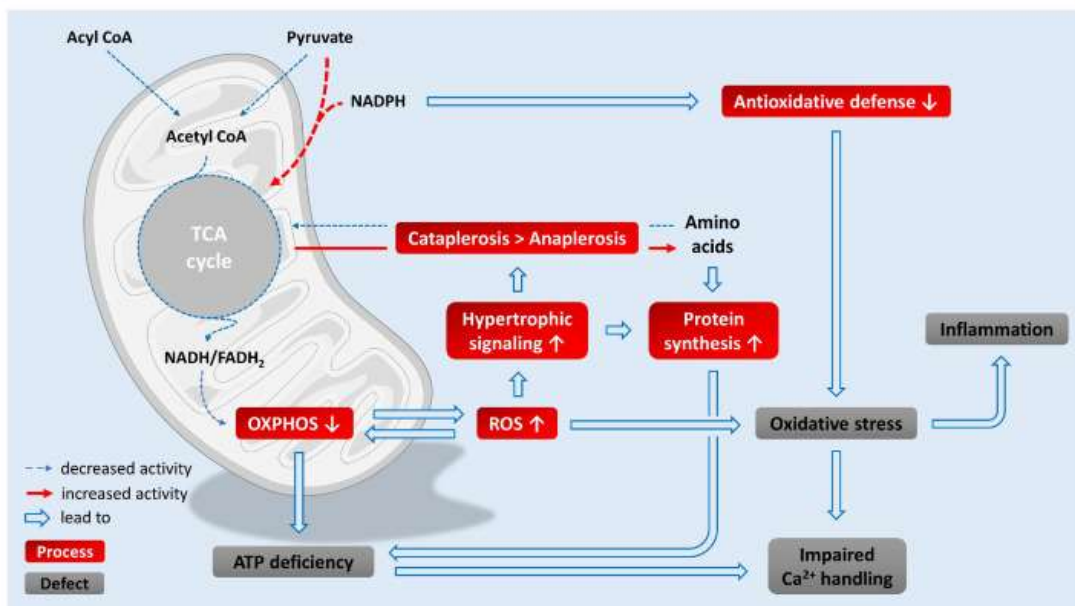
L'HF è caratterizzato da un profondo rimodellamento metabolico, che si verifica principalmente nei mitocondri.

Sebbene sia ben noto che il cuore debole è carente di energia, il ruolo dei mitocondri nella fisiopatologia dell'insufficienza cardiaca si estende oltre gli aspetti energetici.

Il dipartimento di Chirurgia Cardiotoracica, dell'Università di Jena



ha dimostrato come i cambiamenti nell'ossidazione del substrato, nel ciclo dell'acido tricarbossilico e nella catena respiratoria sono emersi come attori chiave nella regolazione dell'omeostasi energetica del miocardio, Ca²⁺-manipolazione, stress ossidativo e infiammazione.



Meccanismi proposti che collegano i cambiamenti metabolici mitocondriali ai principali difetti nel cuore insufficiente.

L'ossidazione sia degli acidi grassi che del piruvato è compromessa. C'è anche uno spostamento verso la cataplerosi per reclutare aminoacidi per la crescita ipertrofica. Entrambe le modifiche comportano l'esaurimento del pool di cicli TCA. Inoltre, OXPHOS è disturbato e l'ATP è sempre più consumato dalla sintesi proteica.

Tutti questi disadattamenti culminano nella carenza di ATP. Le perturbazioni in OXPHOS favoriscono la produzione mitocondriale di ROS. La carbosilazione del piruvato consuma NADPH e quindi impedisce la difesa antiossidante. Lo stress ossidativo che ne deriva favorisce l'infiammazione e compromette la gestione del Ca²⁺. L'omeostasi del Ca²⁺ può anche essere influenzata dalla carenza di ATP.

Schenkl C et al. Targeting Mitochondrial Metabolism to Save the Failing Heart. Life (Basel). 2023 Apr 16;13(4):1027.

Per stare al passo con le richieste di pompaggio continuo del sangue, il cuore consuma grandi quantità di energia. Questa energia è tipicamente fornita dagli acidi grassi più che dal glucosio, ma il cuore sano è metabolicamente flessibile e può adattarsi ai nutrienti disponibili. Al contrario, si pensa che il cuore debole manchi di flessibilità metabolica e si sposti verso il consumo di glucosio. Sorprendentemente, però, il team del Dipartimento di Medicina Cardiovascolare, Università di Cambridge e del Oxford Centre for Magnetic Resonance Research, Università di Oxford coordinato da Donald Watson ha scoperto che anche i cuori indeboliti possono essere metabolicamente flessibili. Gli autori hanno monitorato il metabolismo del glucosio o degli acidi grassi dopo l'infusione del substrato corrispondente in 20 pazienti con insufficienza cardiaca e hanno scoperto che non solo c'era uno spostamento verso il metabolismo degli acidi grassi, ma lo spostamento ha effettivamente migliorato la funzione cardiaca.

Nel report

Retained Metabolic Flexibility of the Failing Human Heart.

pubblicato il mese scorso su *Circulation* per studiare la flessibilità metabolica e l'erogazione di ossigeno nel cuore indebolito, 20 pazienti con insufficienza cardiaca non ischemica con frazione di eiezione ridotta (frazione di eiezione ventricolare sinistra $34,9 \pm 9,1$) sono stati sottoposti a infusioni separate di insulina + infusione di glucosio (I + G) o infusione di Intralipid.

E' stata utilizzata la risonanza magnetica cardiovascolare per valutare la funzione cardiaca e l'energetica misurata utilizzando la spettroscopia di risonanza magnetica al fosforo-31. Per studiare gli effetti di queste infusioni sull'uso del substrato cardiaco, sulla funzione e sull'assorbimento di ossigeno miocardico (MVo_2), sono stati eseguiti campionamento artero-venoso invasivo e loop pressione-volume (n=9).

A riposo, il cuore aveva una notevole flessibilità metabolica. Durante I+G, l'assorbimento e l'ossidazione del glucosio cardiaco erano predominanti ($70 \pm 14\%$ di substrato energetico totale per la produzione di adenosina trifosfato contro $17 \pm 16\%$ per Intralipid; $P = 0,002$); tuttavia, non è stato osservato alcun cambiamento nella funzione cardiaca rispetto alle condizioni basali.

Al contrario, durante l'infusione di Intralipid, il rilascio di acidi grassi a catena lunga (LCFA) cardiaci, l'assorbimento, la produzione di acilcarnitina LCFA e l'ossidazione degli acidi grassi erano tutti aumentati (LCFA $73 \pm 17\%$ del substrato totale rispetto al $19 \pm 26\%$ totale durante I+G ; $P = 0,009$).

L'energetica miocardica era migliore con Intralipid rispetto a I+G (fosfocreatina/adenosina trifosfato $1,86 \pm 0,25$ contro $2,01 \pm 0,33$; $P=0,02$) e la funzione sistolica e diastolica sono migliorate (LVEF $34,9 \pm 9,1$ al basale, $33,7 \pm 8,2$ I+G, $39,9 \pm 9,3$ Intralipid; $P < 0,001$).

Durante l'aumento del carico di lavoro cardiaco, l'assorbimento e l'ossidazione di LCFA sono stati nuovamente aumentati durante entrambe le infusioni. Non c'era evidenza di disfunzione sistolica o efflusso di lattato al 65% della frequenza cardiaca massima, suggerendo che un passaggio metabolico al grasso non ha causato un metabolismo ischemico clinicamente significativo.

I risultati mostrano che anche nell'insufficienza cardiaca non ischemica con frazione di eiezione ridotta con funzione sistolica gravemente compromessa, viene mantenuta una significativa flessibilità metabolica cardiaca, inclusa la capacità di alterare l'uso del substrato per adeguarsi sia all'apporto arterioso che ai cambiamenti nel carico di lavoro.

L'aumento dell'assorbimento e dell'ossidazione di LCFA è associato a una migliore energia e contrattilità del miocardio. Insieme, questi risultati sfidano aspetti della logica alla base delle terapie metaboliche esistenti per l'insufficienza cardiaca e suggeriscono che le strategie che promuovono l'ossidazione degli acidi grassi possono costituire la base per terapie future.

Watson WD, Green PG, Lewis AJM, Arvidsson P, De Maria GL, Arheden H, Heiberg E, Clarke WT, Rodgers CT, Valkovič L, Neubauer S, Herring N, Rider OJ. Retained Metabolic Flexibility of the Failing Human Heart. Circulation. 2023 May 18.

Il caso del giorno

Un uomo di 64 anni viene valutato in ospedale per sonnolenza progressiva 12 ore dopo essere stato ricoverato per la gestione di una riacutizzazione della broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO). Ha una storia di fumo di sigaretta di 42 anni, ma ha smesso 3 anni fa quando gli è stata diagnosticata la BPCO. Le sue altre condizioni mediche sono l'apnea ostruttiva del sonno che richiede una pressione positiva continua notturna delle vie aeree, il diabete di tipo 2 controllato dalla dieta, l'ipertensione e l'obesità.

Al momento del ricovero, è stato iniziato con ossigeno supplementare a 4 litri al minuto tramite cannula nasale, metilprednisolone 40 mg per via endovenosa ogni 6 ore, salbutamolo e ipratropio bromuro tramite nebulizzatore ogni 6 ore e levofloxacina per via orale 500 mg al giorno; la sua dose domiciliare di furosemide orale 40 mg due volte al giorno è stata continuata.

Attualmente ha una pressione sanguigna di 135/65 mm Hg, una frequenza cardiaca di 105 battiti al minuto, una frequenza respiratoria di 12 respiri al minuto e una temperatura di 36,9°C. Il suo peso è di 146 kg (BMI, 38). È più sonnolento rispetto a quando è stato ricoverato ma riesce a svegliarsi ea rispondere a semplici domande. Il resto del suo esame è degno di nota per pupille uguali con dimensioni normali e risposta alla luce; suoni respiratori diminuiti bilateralmente; suoni intestinali diminuiti; lieve distensione addominale senza dolorabilità, timpano o organomegalia; e 1+ edema pretibiale simmetrico bilaterale. L'emogasanalisi arteriosa fornisce i seguenti risultati:

L'emogasanalisi arteriosa fornisce i seguenti risultati:

	Valore paziente al ricovero ospedaliero	Valore attuale del paziente	Intervallo di riferimento
Pressione parziale dell'ossigeno (mm Hg)	65	78	80–100
pH	7.31	7.28	7.38–7.44
Pressione parziale dell'anidride carbonica (mm Hg)	59	73	35-45
Bicarbonato (mEq/litro)	31	32	21–30

Quale dei seguenti passaggi successivi è più appropriato per questo paziente?

Inizio modulo

- 1- Eseguire l'intubazione endotracheale**
- 2-Somministrare naloxone 0,4 mg per via endovenosa**
- 3-Aumentare l'apporto di ossigeno a 10 litri al minuto tramite maschera facciale chiusa**
- 4-Avviare la ventilazione a pressione positiva non invasiva bilivello**
- 5-Avviare una pressione positiva continua delle vie aeree**

Per la risposta e references relative:

gianfrancotajana@gmail.com