

LE RICADUTE DELLA CARENZA ENERGETICA SULL'APPARATO CARDIOVASCOLARE

Dott.ssa Mariagrazia Sclavo, Cardiologa – Delegato Piemonte SIPREC (Società Italiana di Prevenzione Cardiovascolare) Policlinico di Monza;
Clinica Sedes Sapientiae (Torino), Servizio di Cardiologia

A fronte delle evidenze che correlano la salute cardiovascolare ideale del soggetto adulto all'attività fisica e all'evidenza dell'associazione tra livello di attività fisica e miglioramento degli outcome cardiovascolari, numerose osservazioni hanno peraltro dimostrato ripercussioni organiche nei soggetti giovani soprattutto di sesso femminile sottoposti a severo impegno psico-fisico in discipline ad alto impatto aerobico e contemporaneamente ad autorestrizione dell'apporto calorico alimentare e alla conseguente carenza energetica, nonostante mostrino, in una prima fase, di conseguire elevati livelli di attività fisico-sportiva ed importanti risultati. Le alterazioni di rilievo clinico inquadrate nell'acronimo REDs, "relative energy deficiency in sports" (Mountjoy et al., 2014*) così come le componenti della "Triade delle Atlete" (De Souza et al., 2014*) associate ad anoressia secondaria sono state già ben sottolineate nei lavori che affiancano questo testo (Prof. C. Campagnoli, Dott.ssa L. Gianotti et al).

Le alterazioni dell'apparato cardiovascolare osservabili nell'amenorrea ipotalamica funzionale (Couzinet et al 1999) sono paragonabili a quelle osservate nel disturbo alimentare primitivo dell'anoressia nervosa, in particolare nel suo sottotipo restrittivo, caratterizzato da ridotto numero di pasti, restrizione calorica, selezione dei cibi. Se la restrizione calorica si prolunga, la carenza di estrogeni, l'esercizio compulsivo e la "perdita energetica" producono effetti indipendenti e combinati sul sistema cardiovascolare con una frequenza massima osservata del 87% dei casi. Le complicanze più temibili sono rappresentate dalle aritmie ventricolari, e tra di esse la torsione di punta, substrato della morte improvvisa di cui l'incidenza in questo tipo di popolazione è cinque volte maggiore che nella popolazione generale. In una recente review (Giovinazzo et al., 2018) le complicanze cardiovascolari dell'anoressia nervosa sono state individuate in 1)alterazioni del ritmo e della conduzione, 2)alterazioni del sistema endoteliale e, infine, in minima parte, 3)alterazioni strutturali.

1)Tra le *alterazioni del ritmo e della conduzione*, l'iperattività vagale presente già dalle prime fasi della patologia in concomitanza con una ridotta attività simpatica è responsabile dell'alterata variabilità circadiana della frequenza cardiaca e soprattutto della *bradicardia sinusale* con frequenze cardiache generalmente <60/m', quale condizione di adattamento allo stato ipometabolico e contemporaneamente alla disfunzione del sistema autonomo. La bradicardia, ovvero una frequenza cardiaca di 40-60/m', rappresenta una specificità caratteristica degli atleti sani e ad alta prestanza fisica in specie coloro che gareggiano in sport dinamici ad elevato consumo aerobico quali la corsa di resistenza, il ciclismo, il nuoto e il canottaggio. Accanto alla bradicardia il rimodellamento dello spessore parietale ventricolare insieme a un aumento della massa ventricolare è espressione dell'adattamento anatomico e fisiologico all'esercizio ad oltranza. Tuttavia frequenze cardiache inferiori ai 50 battiti al minuto si possono osservare in oltre il 18% degli atleti maschi e nel 10 % circa delle atlete: in caso di frequenze < a 50/m' durante il giorno e < a 40/m' di notte ci si può infatti trovare di fronte non tanto a soggetti ad elevata fitness cardiovascolare ma ad atleti con disordini dell'alimentazione in cui la bradicardia spiccata

rappresenta un elemento di instabilità fisiologica. La malnutrizione, alterando lo stato metabolico, causa gravi anomalie organiche tra cui complicazioni del sistema cardiovascolare i cui segni secondari alla mancanza calorica cronica e alla ridotta idratazione comprendono una grave bradicardia sinusale, l'ipotensione e le alterazioni ortostatiche della frequenza, spesso maggiori di 20 battiti al minuto, o della pressione. La bradicardia può osservarsi anche quando si instaura un'alterazione del sistema di conduzione e richiedere un attento monitoraggio. Nell'amenorrea ipotalamica funzionale, come nella Anoressia Nervosa, sono descritti squilibri del sistema nervoso autonomo evidenti con l'analisi della variabilità della frequenza cardiaca che mostra una disregolazione a causa della perdita della bilancia fisiologica tra sistema simpatico e parasimpatico (Yahalom et al., 2013). E' invece ancora in discussione se l'aumentato tono parasimpatico riportato seppur non univocamente in letteratura sia reversibile con il recupero del peso corporeo. L'ipotensione, con valori inferiori a 80/60mmHg, secondaria alla deplezione cronica del volume ventricolare e agli accentuati cambiamenti posturali in ortostatismo, può essere presente nel 85% dei casi e causare frequenti episodi vertiginosi e occasionalmente anche franche sincopi da bassa portata, a fronte di un osservato aumento delle resistenze vascolari e contemporaneamente, dovuti al basso peso corporeo, di un ridotto ritorno venoso. Molto frequentemente è riportato un *prolungamento dell'intervallo QT* dell'elettrocardiogramma, espressione di difetti nella ripolarizzazione ventricolare e possibile causa di extrasistolia oltre che trigger di aritmie ventricolari tra cui la torsione di punta. Anche la cosiddetta dispersione dell'intervallo QT (Day et al., 1990) è accentuata in questa condizione patologica e può nuovamente associarsi ad aritmie gravi come si verifica nei pazienti con QT congenito o acquisito sebbene l'associazione nella Anoressia Nervosa tra la più elevata incidenza delle aritmie ventricolari e mortalità e il prolungamento del tratto QT non sia univocamente riconosciuto in letteratura. E' noto che un $QTc > 500ms$ (o anche $> 470ms$) e una dispersione del $QTc > 60ms$ rappresentano la soglia sopra la quale il rischio di aritmie ventricolari è significativamente aumentato e richiede per la sicurezza del soggetto una monitoraggio elettrocardiografica continua e un'attenta valutazione dei parametri ematochimici (Swenne et al., 1999). Le alterazioni degli elettroliti sono associate alla presenza di QT lungo nei pazienti con Anoressia Nervosa, verosimile riflesso della disfunzione del sistema nervoso autonomo. L'iponatriemia è dovuta alla malnutrizione, all'uso cronico dei diuretici e all'eccessiva assunzione di acqua, mentre l'ipokaliemia, la più comune delle alterazioni elettrolitiche secondaria all'abuso di diuretici e lassativi e al vomito autoindotto, se associata ad ipomagnesiemia, aumenta significativamente il rischio di torsione di punta e di fibrillazione ventricolare. Tuttavia anche l'eccesso di magnesio plasmatico ($> 5mg/dL$), spesso complicanza delle assunzioni croniche di lassativi, può indurre aritmie gravi e arresto cardiaco. E' pertanto necessario monitorare attentamente non soltanto le alterazioni del QT, ma anche le altre modificazioni elettrocardiografiche che possono manifestarsi in associazione con diverse deplezioni elettrolitiche soprattutto se associate con vari gradi di insufficienza renale quali il sottolivellamento del tratto ST-T, l'evidenza di ampie onde U, di ampie onde P e di extrasistolia ventricolare. In caso di insorgenza di uno stato depressivo associato alle gravi carenze energetiche, le prescrizioni di farmaci neurolettici e antidepressivi richiedono una costante monitoraggio ecografica per i noti effetti indotti sul prolungamento del QT; pertanto questi farmaci devono essere prescritti solo dopo un'attenta considerazione del rapporto rischi-benefici.

Altre volte occorre ricordare che il tratto QT può manifestarsi entro limiti normali o solo lievemente aumentati a riposo e divenire invece severamente prolungato durante esercizio fisico come avviene nella Sindrome del QT lungo, costituendo pertanto una minaccia grave proprio in questi soggetti così esposti ad impegno fisico elevato.

2) *Alterazione del sistema endoteliale.* L'esercizio Fisico Intenso associato al deficit energetico relativo possono determinare un intenso stress ossidativo miocardico insieme alle conseguenze sulla funzione della parete arteriosa. L'aterosclerosi e le eventuali complicanze ischemiche sono infatti precedute da alterazioni del microcircolo e da disfunzione della parete arteriosa endoteliale, inizialmente spesso silenti dal punto di vista clinico. Se è vero che l'attività fisica svolge molteplici effetti favorevoli tra cui anche il miglioramento della vasodilatazione endotelio-dipendente e l'incremento della contrattilità miocardica, tuttavia le condizioni di prolungato stress fisico associato alla grave carenza energetica (sindrome da overtraining) causano alterazione del sistema endoteliale in presenza di ridotta sintesi e biodisponibilità dell'ossido nitrico endoteliale, aumento dello stress ossidativo, alterazione della cascata della coagulazione e della fibrinolisi, alterata regolazione dei fattori associati all'infiammazione (Montero et al., 2015). *L'ossido nitrico* presenta proprietà antiaterosclerotiche dovute all'inibizione dell'aggregazione piastrinica, inibizione della proliferazione delle cellule muscolari lisce, dell'adesione dei leucociti e dell'ossidazione delle lipoproteine a bassa densità (LDL). In presenza di ridotta disponibilità dell'ossido nitrico si verifica una disfunzione endoteliale, diagnosticabile in laboratorio attraverso la riduzione della percentuale di vasodilatazione flusso-mediata indotta da uno stimolo iperemico, ed evidenziarsi con manifestazioni cliniche diverse: sono ancora una volta osservabili le alterazioni del ritmo cardiaco, in specie la bradiaritmia, e l'alterato profilo pressorio spesso con caratteristiche labili. I valori numerici della vasodilatazione flusso-mediata hanno mostrato correlazione inversa significativa con la carenza di estrogeni e l'amenorrea, così come con la ridotta densità minerale dell'osso. Nei processi progressivi delle alterazioni arteriose fino alla genesi della placca, preludio alla trombosi endoluminale, la disfunzione della parete endoteliale in sede arteriosa coronarica è predittiva di alterazioni del microcircolo e può rappresentare la premessa di malattia aterosclerotica progressiva e di eventuali eventi cardiaci maggiori. Il colesterolo e il colesterolo-LDL presentano correlazione inversa con la vasodilatazione endotelio-dipendente causa la maggiore ossidazione di LDL(C-LDL) prodotta dall'aumentato stress ossidativo. Altri substrati facilitano l'instaurarsi delle alterazioni microvascolari, in primis le modificazioni neuroendocrine (ipercortisolemia, alterazioni del sistema GH-IGF-I) coinvolte nello sviluppo e nella progressione di patologie cardiovascolari quali in primis l'aterosclerosi precoce.

3) Assai meno frequentemente sono state riportate in concomitanza di condizioni di grave carenza energetica alterazioni di tipo strutturali simili a quelle che si osservano nelle diverse cardiomiopatie. La fisiopatologia di queste alterazioni dei miociti è solo parzialmente nota; possono giocare un ruolo diversi fattori a incominciare dall'ipovolemia secondaria a restrizione calorica, gli squilibri ormonali, la deficienza di vari gruppi vitaminici in particolare della tiamina la cui forma attiva è il coenzima coinvolto nel metabolismo dei carboidrati e nella produzione di energia in forma di ATP. Sono stati descritti rari casi di cardiopatia cosiddetta Takotsubo in cui

l'elevato stress psicofisico associato al deficit energetico giocano un importante ruolo eziologico. *In conclusione*, è essenziale che tutti gli operatori sportivi pongano estrema attenzione ai segnali che richiedono un intervento medico di emergenza, in particolare: un indice di massa corporea <13, la pressione arteriosa $\leq 80/50\text{mmHg}$, la frequenza cardiaca <math>< 40/\text{m}'</math>, il QT dell'elettrocardiogramma > 450ms, la glicemia <math>< 50\text{mg}\%</math>, il potassio <math>< 2.5\text{mEq/L}</math>, la temperatura corporea <math>< 34.5^\circ</math>, la presenza di polso aritmico.

La possibilità che nelle adolescenti con diagnosi di amenorrea ipotalamica funzionale si verifichino alterazioni dell'apparato cardiovascolare insieme a quelle di ordine metabolico ed endocrinologico oltre che della sfera psicopatologica e con possibile persistenza ed aggravamento dei sintomi, deve essere presa in seria considerazione per apportare velocemente le cure appropriate. La correzione dello stress psicologico costituisce la prima scelta da porre in atto tra gli indispensabili interventi terapeutici e tuttavia si dovrà sempre tenere a mente che solo un adeguato team multidisciplinare può offrire tutte le pratiche e procedure terapeutiche necessarie per la correzione delle problematiche e le diverse condizioni patologiche che affliggono queste/i pazienti.

Bibliografia

Day CP, McComb JM, Campbell RW. QT dispersion: an indication of arrhythmia risk in patients with long QT intervals. *Br Heart J* 1990; 63: 342-344.

*De Souza MJ, Nattiv A, Joy E, Misra M, Williams NI, Mallinson RJ, Gibbs JC, Olmsted M, Goolsby M, Matheson G; Expert Panel. 2014 Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement on Treatment and Return to Play of the Female Athlete Triad: 1st International Conference held in San Francisco, California, May 2012 and 2nd International Conference held in Indianapolis, Indiana, May 2013. *Br J Sports Med* 2014; 48: 289.

Couzinet B, Young J, Brailly S, Le Bouc Y, Chanson P, Schaison G. Functional hypothalamic amenorrhea: a partial and reversal gonadotropin deficiency of nutritional origin. *Clin Endocrinol* 1999; 50: 229-235.

Giovinazzo S, Sukkar SG, Rosa GM, Zappi A, Bezante GP, Balbi M, Brunelli C. Anorexia nervosa and heart disease: a systematic review. *Eat Weight Disord* 2019; 24: 199-207.

Montero D, Walther G, Diaz-Cañestro C, Pyke KE, Padilla J. Microvascular dilator function in athletes: a systematic review and meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 2015; 47: 1485-1494. . *Med Sci Sports Exerc* 2015; 47: 1485-1494.

*Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, Meyer N, Sherman R, Steffen K, Budgett R, Ljungqvist A. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad--Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) Br J Sports Med 2014; 48: 491-497.

Swenne I, Larsson PT. Heart risk associated with weight loss in anorexia nervosa and eating disorders: risk factors for QTc interval prolongation and dispersion. Acta Paediatr 1999; 88: 304-309.

Yahalom M, Spitz M, Sandler L. The significance of bradycardia in anorexia nervosa. Int J Angiol 2013; 22: 83-94.

* [L'articolo completo è disponibile nella sezione "ARTICOLI DELLA LETTERATURA SCIENTIFICA IN ORIGINALE"](#)