

Doti. LUIGI TUCCI - GIANCARLO GAMBARO

LAVORO MUSCOLARE E CHETOLISI

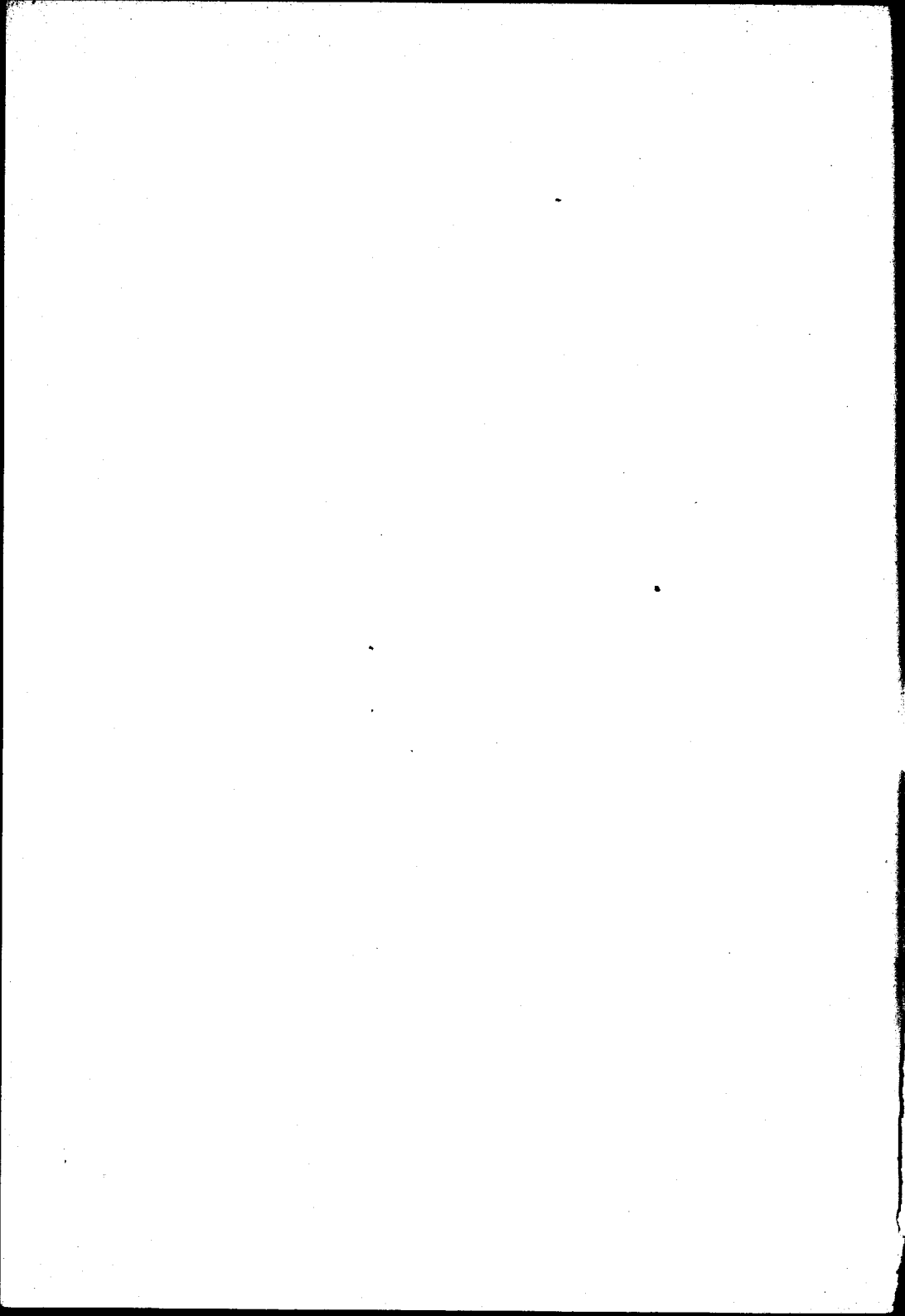
Estratto dall'ARCHIVIO
PER LO STUDIO DELLA FISIOPATO-
LOGIA E CLINICA DEL RICAMBIO

Anno XI - Fasc. 4



DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35

1943



LAVORO MUSCOLARE E CHETOLISI

LUIGI TUCCI, Medico Interno
GIANCARLO GAMBARO, Laureando

Recentemente ANTOGNETTI e NOVELLI sono riusciti a elaborare, disciplinare e standardizzare nel suo comportamento una curva chetonemica con la somministrazione orale di acetato sodico opportunamente preparato, e hanno insistito sul fatto che il loro studio non solo avrebbe consentito la possibilità di indagare il comportamento della stessa curva in condizioni patologiche diverse, ma anche sarebbe stato premessa indispensabile per successive ricerche sulle influenze chetolitiche.

Più volte gli AA. hanno rammentato, in base alle ricerche di vari studiosi, che i processi di chetolisi condizionano insieme coi processi di chetogenesi, l'equilibrio del tasso chetonemico.

Qui riteniamo opportuno, prima di esporre lo scopo e i risultati delle nostre ricerche, intrattenerci brevemente sugli organi, che secondo la maggior parte degli AA. regolano il ricambio chetonico, e passare poi in breve rassegna la precedente letteratura sui rapporti fra lavoro muscolare e lo stesso ricambio.

Il *fegato* non solo è, secondo la maggioranza degli AA. (EMBDEN, ecc.), sede precipua di chetogenesi, ma è anche sede di processi chetolitici. KÜHNAU ha espresso dal fegato un complesso enzimatico apteico capace di distruggere l'acido ossibutirrico in ambiente aerobico ed anaerobico. Altri AA. ammettono che i processi chetolitici epatici probabilmente si esplicano attraverso una serie di reazioni tendenti ad ingranare i chetocorpi nel ricambio di altre sostanze o a trasformarli in prodotti facilmente ossidabili. HENZE ha visto, ad es., che l'acido acetacetico può combinarsi a livello del fegato con il metilglicoxal, mettendo capo ad un prodotto, chimicamente identificabile come idrossilacetone, cui ha dato il nome di Ketolo, capace di evolvere nell'organismo in senso glicogenetico, o suscettibile anche di ulteriore ossidazione e distruzione.

Il *rene* esplica anch'esso attività chetolitiche. SNAPPER e GRÜNBAUM, mediante esperienze di circolazione artificiale eseguite su reni normali di animali, a mezzo di sangue addizionato di acido acetacetico e acido β -ossibutirrico, hanno osservato la scomparsa del 50-70 % del primo acido (mentre contemporaneamente l'11-11 % veniva trasformato in acido β -ossibutirrico) e del 24-70 % del secondo (senza che si verificasse una contemporanea trasformazione in acido acetacetico).

Il *polmone* non solo elimina, com'è noto, nell'aria espirata i chetocarpi prevalentemente sotto forma di acetone, ma influisce anch'esso sul ricambio chetonemico mediante attività chetolitica (SNAPPER).

Ma sul ricambio chetonico (ed è ciò che maggiormente ci interessa nel presente studio) ha influenza notevole la *muscolatura*. Ciò risulta dagli studi di vari AA.

LAGERMARK ammette l'esistenza di una chetoreductasi (fermento che, mediante riduzione asimmetrica, trasforma l'acido acetacetico in acido β -ossibutirrico) non solo nel fegato (ove fu per la prima volta riscontrato da FRIEDMANN e MAASE) e nei reni, ma anche nei muscoli.

La muscolatura partecipa attivamente al processo di *chetolisi*. SNAPPER e GRÜNBAUM mediante esperienze di circolazione artificiale eseguite negli arti posteriori del cane, hanno studiato la distruzione dell'acido acetacetico e β -ossibutirrico. Gli AA. hanno osservato in media la scomparsa del 61 % dell'acido β -ossibutirrico e dell'80 % dell'acido acetacetico fatti artificialmente circolare, mentre il 18 % in media di quest'ultimo venne ridotto ad acido β -ossibutirrico. Per escludere l'influenza dei grassi e delle ossa, hanno impiantato analoghe ricerche sulla lingua isolata di vitello: scomparve in media il 29 % dell'acido β -ossibutirrico e il 32 % dell'acido acetacetico. La maggior parte di quest'ultimo venne anche qui ridotta ad acido β -ossibutirrico e trattenuta nei muscoli.

BRENTANO ha insistito, attraverso studi condotti sul ricambio dei muscoli, sul loro significato nei processi di distruzione dei corpi chetonici. Secondo l'A. mentre la chetogenesi è da collocare in modo preminente nel fegato, la chetolisi avviene prevalentemente alla periferia e *prima di tutto nella muscolatura*. Se si inietta per via endovenosa ad un soggetto sano 1 gr. di acido β -ossibutirrico, non si verifica aumento dei corpi chetonici nel sangue, inquantochè i corpi iniettati vengono annullati alla periferia. Ma se si inietta ugualmente acido β -ossibutirrico ad un soggetto che abbia ricevuto in precedenza (mezz'ora prima) una iniezione sottocutanea di adrenalina (che secondo l'A. inibisce la funzione di chetolisi, contrariamente all'insulina che invece, com'è noto, la favorisce) allora si vede un netto ed evidente aumento dell'acido β -ossibutirrico nel sangue (da 2 a 12 mgr. %). Secondo l'A., la muscolatura interviene in parte conside-

revole coi processi di chetolisi a mantenere l'equilibrio chetonemico, contribuendo a impedire le iperchetonemie non solo di origine esogena (come la predetta da somministrazione di acido β -ossibutirrico), ma anche quelle di origine endogena.

Un aumento dei corpi chetonici è stato appunto riscontrato dall'A. nei casi di creatinuria, la quale si nota tutte le volte che vi è una chiara sofferenza muscolare e quindi anche nel lavoro estenuante. In questo disturbo del ricambio creatinico i corpi chetonici vengono secondo l'A. « utilizzati » dai muscoli, ed è importante che nella maggioranza dei casi, l'accentuazione del ricambio dei corpi chetonici può anche non apparire con aumento della chetonemia e della chetonuria, poichè i corpi stessi nella stessa quantità in cui vengono formati, vengono distrutti dalla muscolatura. Solo quando il disturbo assimilatorio nel muscolo raggiunge un grado elevato, solo allora i corpi chetonici non possono più venire utilizzati e si fermano nel sangue, provocando iperchetonemia e chetonuria. Questa è secondo l'A. la genesi di ogni chetosi, tanto nella fame come nella gravidanza, nel morbo di Basedow e dopo la narcosi; e neppure l'acidosi diabetica si sottrae a questo modo di vedere. L'acidosi è anzitutto e sempre il risultato di un disturbo nella utilizzazione dei corpi chetonici. La muscolatura scheletrica rappresenta il nucleo dell'alterazione del ricambio diabetico.

Secondo BRENTANO i corpi chetonici vengono utilizzati dai muscoli probabilmente mediante la loro *trasformazione in zucchero*. A favore di questa ipotesi l'A. invoca il comportamento del diabete grave negli stati di fame, per cui si eliminano ancora enormi quantità di zucchero che non possono provenire se non dai depositi di grasso. Noi crediamo che la stessa ipotesi sia avvalorata dalle vedute di taluni AA., secondo le quali il muscolo abbrucia *esclusivamente* carboidrati. Secondo CHAUVEAU, infatti, i grassi (come le proteine) non potrebbero essere utilizzati a scopo energetico che previa trasformazione in glucosio, e secondo RONDONI sarebbero proprio i corpi chetonici intercalati in questa trasformazione (acido acetico \rightarrow aldeide acetica \rightarrow acido piruvico \rightarrow ecc., fino a sintesi a carboidrato).

Tuttavia non mancano AA. che ammettono l'evenienza di processi *chetofornatori* a livello dei muscoli. Secondo GAMBIGLIANI-ZOCCOLI e FEDI, durante il lavoro, nei muscoli dalla desaminazione di aminoacidi a numero dispari di atomi di carbonio possono originare chetocorpi, che vengono immessi in circolo e giunti al rene si assummano ad altri radicali chetogeni che ivi originano da analoghi processi di desaminazione. Nel rene i chetoni non solo possono essere eliminati come tali o ossidati, ma anche possono essere resintetizzati ad aminoacidi chetogeni, che nei mu-

scoli dànno ancora origine a chetocorpi (circolo amino-chetogeno nefromuscolare).

OLIVA e BARENGHI, studiando comparativamente nello stesso individuo la chetonemia arteriosa e venosa, hanno potuto rilevare che nella grande maggioranza dei casi la prima è meno elevata della seconda e, pertanto, sono giunti alla conclusione che anche nei tessuti periferici e particolarmente, con ogni verosimiglianza, nel tessuto muscolare, hanno luogo processi chetogenetici di entità rilevante.

* * *

Siamo riusciti a rintracciare nella letteratura vari studi precedenti sui rapporti fra lavoro muscolare e ricambio dei corpi chetonici.

HIRSCHFELD (1895) non riscontrò alcuna variazione notevole dell'acetonuria dopo il lavoro in due soggetti a dieta povera di carboidrati.

VON NOORDEN (1907), studiando l'effetto del lavoro in due pazienti diabetici, trovò dopo il lavoro un lieve aumento dell'acetonuria in uno e una diminuzione nell'altro.

FORSSNER (1909), in soggetti a dieta scarsa di carboidrati, osservò che l'acetonuria si eleva nel corso dello stesso giorno in cui il soggetto ha lavorato e si prolunga per un certo tempo nel successivo riposo.

Fenomeni analoghi osservò PRETI (1911) sia nell'uomo affetto da acetonuria, sia negli animali in cui l'acetonuria era stata provocata con iniezioni di florizina.

SCHWYZER (1914) ammette che può verificarsi acidosi in organismi normali non solo nel digiuno, ma anche nella dieta ricca alimentare, quando è insufficiente l'introduzione di NaCl nell'organismo, oppure è esagerata l'eliminazione di sali inorganici, come accade ad es. nelle fatiche accompagnate da intensa sudorazione.

AZZI (1919) osservò che l'acetonuria (presente in tracce normalmente) aumenta notevolmente in un soggetto non allenato sottoposto a fatica, e non scompare subito col riposo. Sottoponendo invece il soggetto ad un allenamento graduale, l'acetonuria diminuisce fino alla scomparsa completa, che coincide con la mancanza del senso di stanchezza. Sottoponendo poi il soggetto ad un lavoro più faticoso di quello abituale, essa ricompare: questa seconda volta, però, non è persistente, ma scompare col riposo successivo.

HIMWICH, LOEBEL e BARR (1924), dopo breve intenso lavoro e durante 50' di più moderata fatica, nel diabetico, mentre osservarono nel

sangue variazioni dell'equilibrio acido-base, della lattacidemia, dell'alcalinità ecc., non riscontrarono aumento della chetonemia.

HETZEL e LONG (1926) osservarono che solo in presenza di quantità sufficienti di insulina durante il lavoro muscolare si abbassano, nel diabetico, la chetonemia e la chetonuria, ma aumentano in caso contrario, cioè nella carenza insulinica.

MC CLELLAN e TOSCANI (1928), studiando l'eliminazione dei corpi chetonici durante il giorno in soggetti a dieta scarsa di carboidrati, trovarono un tasso più alto nel pomeriggio, anziché al mattino. Essi attribuirono questo aumento al fatto che i loro soggetti lavoravano nel pomeriggio. Il massimo aumento si verificò poche ore dopo la cessazione del lavoro.

GEMMILL (1934) vide che diversa è l'azione del lavoro muscolare sulla chetonemia durante un vitto normale e sotto una dieta limitata di glucidi. Difatti, mentre nel primo caso non si rilevano modificazioni, nel secondo si nota un aumento del tasso chetonemico, il cui valore è massimo due ore dopo il lavoro muscolare. Questi risultati, secondo l'A., confermerebbero l'ipotesi che il grasso sia fonte energetica per la contrazione muscolare.

ROTHKOPF e SCHORN (1935) riscontrarono, nei diabetici, all'inizio del lavoro e (in minor grado) durante il lavoro un aumento dell'eliminazione di acetone, che avviene soprattutto attraverso i polmoni.

COURTICE e DOUGLAS (1936), durante una marcia di 16 Km. (velocità all'ora: 7,25 Km.) in individui non allenati e mantenuti il giorno antecedente la prova a vitto normale e a digiuno prima di iniziare la marcia, non riscontrarono chetosi; viceversa la osservarono (accompagnata da eliminazione dei corpi chetonici) durante il riposo susseguente alla marcia. Secondo gli AA., l'intensità di questa chetosi più che dalla intensità del lavoro muscolare dipende dalla durata di esso. Ripetendo l'esperimento su individui mantenuti il giorno antecedente la prova a dieta ricca di glucidi, non osservarono più chetosi dopo la marcia. Somministrando all'inizio della marcia una colazione a base di 50 gr. di glucosio e di 20-40 gr. di pane si manifestò dopo la marcia una chetonuria. Secondo gli AA., questi esperimenti confermano che una dieta ricca di glucidi somministrata il giorno prima di un faticoso lavoro muscolare è più efficiente a evitare la chetosi che non una somministrazione di sostanze glucidiche subito prima della prova. Dopo 16 Km., ripresa la marcia di altri 10 Km., non si modificò il tasso chetonemico in confronto a quello dell'intervallo tra le due marcie.

MILLS (1938), osservò chetosi nel soggetto tenuto a dieta povera di glucidi, dopo una marcia prolungata.

VESCE (1938), studiando il comportamento della chetonemia e chetonuria e della glicemia e glicosuria nei soggetti normali e in quelli diabetici sottoposti al lavoro, non ebbe risultati univoci. L'A. infatti notò in entrambe le condizioni, in alcuni soggetti aumento dei valori, mentre in altri diminuzione. Conclude che non solo la funzione muscolare, ma anche quella pancreatica, renale e ipofisaria, hanno importanza nel meccanismo di determinazione delle modificazioni osservate.

WINKLER, HELLMUTH e HEBELER (1939), notarono dopo lavoro corporeo intenso, nei soggetti non allenati, che il tasso dell'acido lattico si eleva fortemente dopo l'esercizio, ritornando al valore normale dopo cinque ore, mentre i corpi chetonici raggiungono dopo otto ore il valore più alto e discendono poi lentamente. Questo comportamento dimostra, secondo gli AA., che i corpi chetonici sono prodotti del muscolo in attività, ma appartengono a un ricambio intermedio. L'aumento dei corpi chetonici mancava completamente, anzi si insediava una netta diminuzione, quando ai soggetti in esame si somministrava glucosio. Anche dopo iniezione di preparati di corteccia surrenale non si verificava affatto iperchetonemia. L'adrenalina invece non aveva quasi nessuna influenza. Nei soggetti allenati i corpi chetonici non mostravano alcun aumento. Gli AA. dopo aver osservato che la formazione dei corpi chetonici procede parallelamente alla scomparsa delle riserve in glicogene del fegato, concludono che i soggetti allenati sono in condizioni di coprire il loro fabbisogno in zucchero con la muscolatura, dato che in essi questa può accumulare una grande quantità di glicogene.

Possiamo trarre qualche conclusione dalle predette ricerche?

Benchè non tutte le osservazioni concordino (le contraddizioni sono spesso da attribuirsi principalmente alle condizioni sperimentali diverse dei vari AA.: lavoro diverso, di varia intensità e durata, soggetti sani o diabetici ecc.), crediamo tuttavia in base a esse di poter concludere che *il lavoro muscolare provoca in genere un aumento della chetonemia e dell'eliminazione dei corpi chetonici*, il quale è di maggiore o minor grado a seconda dell'intensità e durata della fatica, ed è più evidente nei soggetti sottoposti a una dieta povera di glucidi, in quelli non allenati e nei diabetici in carenza insulinica.

* * *

Esplicando, pertanto, i muscoli un'influenza notevole sul ricambio dei corpi chetonici noi abbiamo ritenuto non inutile studiare l'influenza del lavoro muscolare sulla curva chetonemica da carico, partendo dal presup-

posto teorico che modificazioni di essa fossero possibili, soprattutto in conseguenza di un'eventuale intensificazione della chetolisi o della chetogenesi muscolare per effetto dello stesso lavoro.

Abbiamo condotto le nostre ricerche su 9 soggetti, quasi tutti di sesso femminile e di età adolescente, ospiti del Pio Istituto di S. Corona in Pietra Ligure, per forme lievi di deperimento o linfatismo. Abbiamo scelto i nostri soggetti fra quelli che avevano già usufruito di un lungo periodo di soggiorno nella Divisione Medica di quella stazione elioterapica e pertanto fra i più robusti e sani.

Cogliamo qui l'occasione per ringraziare il Direttore dell'Istituto Dott. VITTORIO BONOMI e il Primario Medico Dott. NICCOLÒ MORELLI per la gentile concessione, che ha facilitato le nostre ricerche.

Prelevato al mattino il sangue, sterilmente, da una vena della piega del gomito sui soggetti digiuni dalla sera precedente, abbiamo loro somministrato i corpi chetonici sotto forma di acetato sodico, da noi preparato mediante saponificazione dell'etere acetacetico, secondo la tecnica di ANTOGNETTI e NOVELLI. Abbiamo adoperato la dose di 200 mgr. di acetato sodico *pro Kg.* di peso corporeo, cioè quella che dagli stessi AA. è stata considerata la più adatta agli scopi clinici e sperimentali. A distanza di due e quattro ore dalla somministrazione della pozione, abbiamo fatto altri due prelievi di sangue.

I soggetti erano sottoposti all'esperimento a due per volta, in una prima seduta in clinostatismo (riposo a letto in decubito orizzontale) per tutta la durata della ricerca, e in una seconda seduta (a distanza di non più che una settimana dalla prima) invece con movimento, cioè dopo aver bevuto la pozione, venivano sottoposti a un lavoro moderato (ginnastica a corpo libero, gioco della palla, salite e discese da scale ecc.) che, mentre li obbligava a una prestazione continua, non era di intensità tale da imporre loro eccessiva polipnea.

La pozione di acetato sodico è stata mal tollerata solo da due soggetti, che l'hanno parzialmente vomitata durante la prova con movimento e, naturalmente, sono stati esclusi dalla nostra casistica.

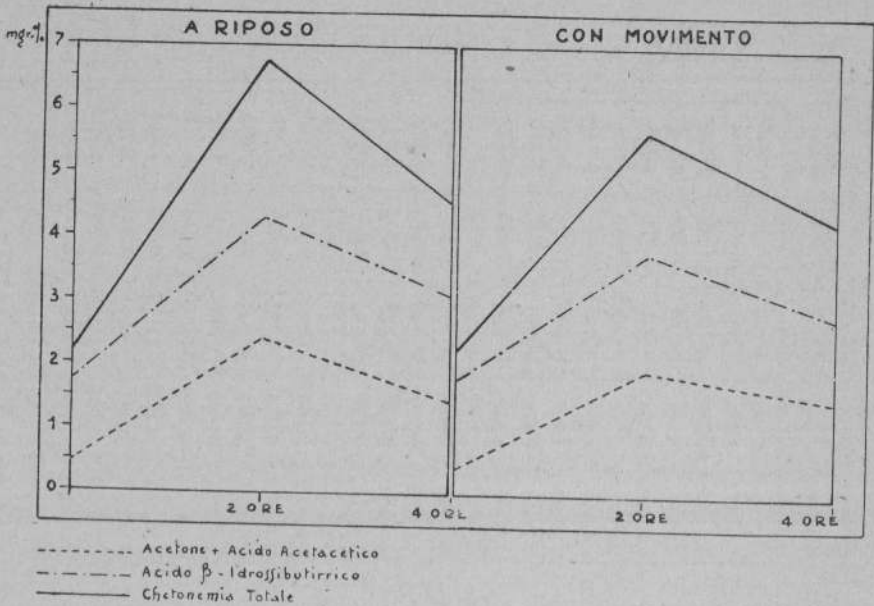
Il dosaggio dei corpi chetonici (acetone + acido acetacetico e acido β -ossibutirrico) è stato eseguito non più tardi di qualche ora dall'ultimo prelievo, mediante il metodo di ENGFELD-PINCUSSEN con gli accorgimenti suggeriti da DE BARBIERI e PUZZUOLI e già rammentati da ANTOGNETTI e NOVELLI.

I risultati delle nostre ricerche sono consegnati nella seguente tabella e i valori medi riprodotti in curve nel seguente grafico.

Caso	Nome	Età in anni		A riposo			Con movimento			
				a digiuno	dopo 2 ore	dopo 4 ore	a digiuno	dopo 2 ore	dopo 4 ore	
1	Giuliana C.	13	Acetone + acido acetacetico . . .	0,461	1,433	1,331	0,410	1,484	1,177	
			Acido β-idrossibutirrico . . . »	1,875	3,000	2,375	2,375	3,000	2,000	
			Chetonomia totale . . . »	2,336	4,433	3,706	2,785	4,484	3,177	
			Quoziente chetonomico . . . »	4,067	2,093	1,784	5,792	2,021	1,699	
2	Renza F.	12	Acetone + acido acetacetico . . .	0,512	1,689	1,433	0,410	1,945	1,024	
			Acido β-idrossibutirrico . . . »	1,875	3,750	3,200	1,875	2,875	2,250	
			Chetonomia totale . . . »	2,387	5,439	4,633	2,285	4,820	3,274	
			Quoziente chetonomico . . . »	3,662	2,220	2,233	4,573	1,478	2,197	
3	Maria M.	15	Acetone + acido acetacetico . . .	0,461	2,713	1,228	0,410	1,740	1,177	
			Acido β-idrossibutirrico . . . »	1,625	3,875	2,250	1,625	3,000	2,500	
			Chetonomia totale . . . »	2,086	6,588	3,478	2,035	4,740	3,677	
			Quoziente chetonomico . . . »	3,524	1,428	1,832	3,953	1,724	2,124	
4	Giovanna B.	20	Acetone + acido acetacetico . . .	0,410	1,740	1,894	0,359	2,150	2,201	
			Acido β-idrossibutirrico . . . »	1,250	8,250	7,000	1,250	6,875	4,625	
			Chetonomia totale . . . »	1,660	9,990	8,894	1,609	9,025	6,826	
			Quoziente chetonomico . . . »	3,048	4,741	3,695	3,481	3,197	2,101	
5	Virginia S.	15	Acetone + acido acetacetico . . .	0,410	2,150	1,126	0,410	1,382	0,768	
			Acido β-idrossibutirrico . . . »	1,250	4,250	2,500	2,000	3,750	2,375	
			Chetonomia totale . . . »	1,660	6,400	3,626	2,410	5,132	3,143	
			Quoziente chetonomico . . . »	3,048	1,976	2,220	4,878	2,713	3,092	

Caso	Nome	Età in anni		A riposo			Con movimento		
				a digiuno	dopo 2 ore	dopo 4 ore	a digiuno	dopo 2 ore	dopo 4 ore
6	Francesca C.	13	Acetone + acido acetacetico . . . mgr. %	0,461	2,662	1,331	0,461	1,228	1,507
			Acido β-idrossibutirrico . . . »	3,250	3,500	2,250	2,250	3,000	2,777
			Chetonomia totale . . . »	3,711	6,162	3,581	2,711	4,228	4,284
			Quoziente chetonemico . . . »	7,049	1,314	1,690	4,880	2,442	1,842
7	Rosa P.	13	Acetone + acido acetacetico . . . mgr. %	0,359	2,304	1,024	0,410	2,048	1,075
			Acido β-idrossibutirrico . . . »	1,000	4,000	2,000	1,875	3,500	1,875
			Chetonomia totale . . . »	1,359	6,304	3,024	2,285	5,548	2,950
			Quoziente chetonemico . . . »	2,785	1,736	1,953	4,573	1,708	1,744
8	Silvia P.	12	Acetone + acido acetacetico . . . mgr. %	0,308	2,508	1,331	0,359	1,945	1,177
			Acido β-idrossibutirrico . . . »	1,375	3,000	2,125	1,375	3,875	2,125
			Chetonomia totale . . . »	1,683	5,508	3,456	1,734	5,820	3,302
			Quoziente chetonemico . . . »	4,464	1,196	1,596	3,830	1,992	1,805
9	Giancarlo G.	26	Acetone + acido acetacetico . . . mgr. %	0,716	4,606	2,201	0,665	3,123	3,276
			Acido β-idrossibutirrico . . . »	2,250	5,375	4,125	1,750	4,250	4,625
			Chetonomia totale . . . »	2,966	9,981	6,326	2,415	7,137	7,901
			Quoziente chetonemico . . . »	3,142	1,123	1,874	2,631	1,360	1,411
			Acetone + acido acetacetico . . . mgr. %	0,455	2,422	1,433	0,432	1,893	1,486
			Acido β-idrossibutirrico . . . »	1,750	4,333	3,091	1,819	3,791	2,794
			Chetonomia totale . . . »	2,205	6,755	4,524	2,251	5,684	4,280
			Quoziente chetonemico . . . »	3,846	1,789	2,157	4,210	2,002	1,880

Valori medi



CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI.

Dalle nostre ricerche risulta anzitutto che la somministrazione di acetato comporta sempre aumento di entrambe le frazioni chetonemiche, sia nella prova a riposo che in quella con movimento. Si nota però che l'aumento non raggiunge l'altezza riscontrata da ANTOGNETTI e NOVELLI con la stessa dose (200 mgr. *pro Kg.* di peso) e crediamo questo fenomeno soprattutto imputabile alla alimentazione abbastanza povera di grassi dei nostri soggetti nell'attuale periodo bellico (vedi l'analogia constatazione fatta recentemente da NOVELLI).

Lo stesso aumento appare in entrambe le prove massimo alla seconda ora dopo la somministrazione di acetato, con tendenza alla diminuzione verso la quarta; espresso in cifre percentuali, rispetto ai valori di partenza, dà il seguente schema:

	AUMENTO ALLA 2ª ORA	AUMENTO ALLA 4ª ORA
Acetone + acido acetacetico	{ (a riposo) 532 % (con mov.) 438 %	{ 312 % 343 %
Acido β-idrossibutirrico	{ (a riposo) 247 % (con mov.) 204 %	{ 176 % 153 %
Chetonemia totale	{ (a riposo) 306 % (con mov.) 252 %	{ 205 % 190 %

Cioè l'aumento è minore nella prova con movimento (fa solo eccezione il comportamento opposto della prima frazione alla quarta ora).

Il quoziente chetonemico diminuisce a riposo del 214 % (seconda ora) e del 178 % (quarta ora) e durante il lavoro muscolare del 210 % (seconda ora) e del 223 % (quarta ora); rimane cioè pressocchè invariato alla seconda ora in entrambe le condizioni e diminuisce di più alla quarta ora dopo lavoro muscolare.

In conclusione il fenomeno più importante è che per effetto del movimento la curva della chetonemia totale presenta un livello più basso, che non a riposo.

I valori medi trovano sufficiente corrispondenza nella maggior parte dei casi singoli.

Qual'è l'interpretazione dei nostri risultati?

Escludiamo innanzitutto che il minore innalzamento della curva chetonemica da carico durante la fatica sia solo apparente, cioè legata a variazioni della concentrazione del sangue, chè anzi, dovendo ammettere per effetto del movimento una certa *inspissatio sanguinis* per esaltamento delle perdite extrarenali di acqua (aumento della ventilazione polmonare, della *perspiratio insensibilis*, della diaforesi), avremmo dovuto riscontrare non un abbassamento, bensì un innalzamento della curva. Tanto più vero e reale è da considerarsi quindi il fenomeno da noi osservato. E dovendo altrove ricercare la causa di esso, ci sembra giusto, anche dopo quel che abbiamo precedentemente detto sullo studio delle influenze chetolitiche, riferire a un'intensificazione di queste il minore innalzamento della curva chetonemica da carico durante la fatica.

Abbiamo già rammentato che, secondo la maggioranza degli AA., questi processi di chetolisi si svolgono nel fegato, nei reni, nei polmoni e nei muscoli.

Qui crediamo di poter escludere un'intensificazione della chetolisi epatica, in quanto la funzione del fegato non può considerarsi gran che influenzata dalla fatica.

Crediamo altresì di poter escludere un'intensificazione della chetolisi renale da iperfunzione dell'organo in quanto anzichè a una iperfunzione dobbiamo pensare a un'ipofunzione renale durante la fatica, in conseguenza specialmente della posizione ortostatica, che, com'è noto, favorisce meno della clinostatica la funzione del rene.

Possiamo allora ammettere che il fenomeno sia conseguente a un aumento della chetolisi polmonare e muscolare durante il movimento; e se ci domandiamo in che misura l'una e l'altra abbiano contribuito all'abbassamento della curva chetonemica, crediamo giusto, in una prova

che ha soprattutto impegnato la muscolatura, attribuire a quest'ultima la parte prevalente, tanto più che l'eliminazione di chetoni da parte del polimone si mantiene, com'è noto, in limiti relativamente modesti (MAGNUS-LEVY).

* * *

Dobbiamo adesso discutere il meccanismo col quale i muscoli esplicano la loro attività chetolitica.

E' noto che la chetolisi ha luogo (per ripetere un vecchio concetto) « al fuoco degli idrati di carbonio » e allora un esaltamento della chetolisi durante il lavoro muscolare si può spiegare con l'aumentata combustione dei carboidrati, che si verifica a livello dei muscoli.

Infatti, benchè, secondo i concetti di autorevoli studiosi (RONDONI, MELDOLESI, ecc.), nel chimismo e nella funzione muscolare, si attribuisca grande importanza a speciali sostanze, come il fosfagene o acido creatin-fosforico e l'acido adenil-pirofosforico, che nella contrazione si scindono rispettivamente in creatina e acido fosforico e in acido adenilico e fosforico e nella fase di ristoro si resintetizzano, tuttavia « *il motore principale è sempre la disintegrazione del glicogene ad acido lattico (anaerobia) e dell'acido lattico all'anidride carbonica e acqua (ossidativa)*. Questo motore carica i sistemi rappresentati dal fosfagene e dall'acido adenil-pirofosforico, nel senso che l'energia proveniente dalla formazione prima e ossidazione poi dell'acido lattico è utilizzata per la sintesi dei detti composti, la cui disintegrazione idrolitica libera l'energia di diretto sviluppo nella contrazione » (RONDONI).

Anzi se vogliamo seguire le varie tappe di scissione del glicogene, vediamo che quel polisaccaride per opera di enzimi viene prima disintegrato a glucosio, che reagendo con acido fosforico (processo di esterificazione indispensabile, perchè la molecola sia labilizzata, cioè resa atta all'ulteriore scissione) dà luogo a un estere exosidifosforico (lattacidogeno di EMBDEN), che (attraverso stadi intermedi: aldeide glicerica, metilglioxal, acido piruvico) dà luogo alla formazione di acido lattico. Mediante impiego di ossigeno, una parte dell'acido lattico è bruciata, mentre una parte maggiore è resintetizzata a glicogene pronto per nuovo attacco (ciclo di MEYERHOF).

Come si vede vari prodotti intermedi originano dalla combustione dei carboidrati, e a essi molti AA. attribuiscono attività chetolitica. GAMBGLIANI-ZOCCOLI e FEDI nel loro lavoro *Sul ricambio dei chetoni e degli aminoacidi* ammettono che in rapporto a una « sufficiente vivacità » o me-

glio a una « equilibrata vivacità » della evoluzione di questi prodotti intermedi debba considerarsi collegata la regolazione del ricambio chetonico.

Ci sono osservazioni sperimentali e cliniche che parlano a favore di questa teoria.

Secondo SHAFER, se si tratta con acqua ossigenata dell'acido acetico in presenza di glucosio, questi due corpi organici si ossidano rapidamente; mentre in assenza di glucosio quel chetoacido resiste notevolmente all'ossidazione. L'A. pensa pertanto che il glucosio, avviando la ossidazione, fornisca un prodotto che si combina con l'acido acetico; ed il complesso così formato soggiaccia facilmente alla ossidazione; il prodotto originato dal glucosio funge da agente chetolitico.

Secondo SCEBBA, mentre l'iniezione di acetone provoca iperglicemia, l'iniezione contemporanea di glucosio e acetone non provoca iperglicemia, perchè il potere chetolitico del glucosio evita lo stimolo acetico e la reazione iperglicemica.

E' noto poi che nel digiuno e nel diabete (che sono le condizioni fondamentali nelle quali si osserva la chetosi) la somministrazione di glucosio ha l'azione antichetogena più spiccata, nel senso che fa regredire rapidamente la formazione dei corpi chetonici.

Secondo RONDONI, normalmente non c'è acetoneemia o chetosi fisiologica che di grado minimo, appunto perchè ci sono nell'organismo sufficienti agenti chetolitici, tra i quali *quelli derivati dal glucosio* debbono considerarsi molto importanti.

Non mancando, pertanto, osservazioni sperimentali e cliniche in base alle quali si deve attribuire ai prodotti derivanti dalla scissione del glucosio una manifesta funzione chetolitica, crediamo verosimilmente legato agli stessi prodotti il potere chetolitico muscolare.

A meno che non vogliamo ammettere con BRENTANO (come abbiamo già accennato al principio di questo lavoro) che i corpi chetonici vengano dai muscoli trasformati in zuccheri e come tali « utilizzati ».

* * *

Solo ci rimane da accordare le nostre ricerche, che hanno messo in evidenza una diminuzione della curva chetonemica da carico durante il lavoro muscolare, con quelle della maggior parte degli AA. già sopra citati, che hanno dimostrato invece un aumento della chetonemia per effetto della fatica.

Questa contraddizione è, a nostro parere, solo apparente, in quanto è da attribuire non solo alla diversità delle condizioni sperimentali (noi ab-

biamo indagato con una prova da carico, soprattutto adatta allo studio delle influenze chetolitiche, mentre i detti AA. hanno studiato l'influenza del lavoro muscolare sulla chetonemia, senza sottoporre i soggetti a carico di corpi chetonici), ma soprattutto alla diversa intensità e durata del lavoro. Infatti la maggior parte dei detti AA. hanno sottoposto i loro soggetti a lavoro intenso e prolungato (marcie faticose e lunghe ecc.), noi abbiamo invece, fatto eseguire ai nostri un lavoro moderato.

Nel primo caso (lavoro estenuante) l'aumento della chetonemia può trovare spiegazione sia nell'*inspissatio sanguinis* (esaltamento notevole delle perdite extrarenali di acqua), sia nell'esaurimento delle riserve epatiche e muscolari in glicogene, la cui combustione, come abbiamo visto, è tanto necessaria per la chetolisi.

Nel secondo caso (lavoro moderato), anche se non si può negare una certa *inspissatio sanguinis*, è però da escludere un esaurimento delle riserve epatiche e muscolari in glicogene.

(*Pervenuto in Redazione
il 28 aprile 1943*)

AUTORIASUNTO. — Gli AA. hanno studiato il comportamento della curva chetonemica da carico orale di acetato sodico in riposo (clinostatismo) e sotto l'influenza di un lavoro muscolare moderato in soggetti sani ed eucrinici e hanno riscontrato che la curva stessa è meno elevata durante il lavoro muscolare. Interpretano il fenomeno come prevalentemente dovuto a un'intensificazione dei processi di chetolisi muscolare, favoriti da una più intensa combustione dei carboidrati.

BIBLIOGRAFIA

- ANTOGNETTI, « Minerva Medica », I, II, 1941.
ANTOGNETTI e NOVELLI, « Minerva Medica », II, 1940.
— « Arch. Fisiopatol. e Clin. del Ricambio », 1940.
AZZI, « La Riforma Medica », XXXV, n. 45, 1919.
BRENTANO, « Deutsche Med. Woch. », 12, 448, 1933.
— « Z. Klin. Med. », 124, 237-292, 1933.
— « La Riforma Medica », 637, 1938.
CHAUVEAU, cit. da RONDONI.
COURTICE e DOUGLAS, « Proc. roy. Soc. Lond. », 119, 381-439, 1936.

- FORSNER, « Skand. Arch. f. Physiol. », 22, 393, 1909.
- FRIEDMANN e MAASE, « Bioch. Zeitschr. », 27, 474, 1910.
- GAMBIGLIANI-ZOCCOLI e FEDI, « Arch. Pat. Clin. Med. », 21, 3-44, 1940.
- GEMMILL, « Amer. J. Physiol. », 108, 55-60, 1934.
- HENZE, « Zeit. physiol. Chem. », 189, 121, 1930.
- HETZEL e LONG, « Proc. of the roy. soc. », Ser. B, 99, 279-306, 1926.
- HIMWICH, LOEBEL e BARR, « Journ. of biol. chem. », 59, 265-293, 1924.
- HIRSCHFELD, « Zeitschr. f. Klin. Med. », 28, 176, 1895.
- KÜHNAU, « Biochem. Z. », 200, 29 e 61, 1928.
- LAGERMARK, « Biochem. Z. », 55, 458, 1913.
- MAGNUS-LEVY, cit. da OLIVA e BARENGHI.
- MC CLELLAN e TOSCANI, « Journ. Biol. Chem. », 80, 653, 1928.
- MELDOLESI, *Diagnostica funz. di C. FRUGONI*, ed. Wassermann, Milano, I, 43, 1941.
- MILLS, « J. of Physiol. », 93, 144-158, 1938.
- NOVELLI, « Minerva Medica », I, 1943.
- OLIVA e BARENGHI, « Arch. Scienze Mediche », 60, 93-120, 1935.
- PRETI, « Bioch. Z. », 32, 231, 1911.
- RONDONI, *Biochimica*, Utet, 1933.
- ROTHKOPF e SCHORN, « Münch. Med. Wschr. », 11, 1681-1682, 1935.
- SCEBBA, « Osservat. med. », 5, 6-7, 1936.
- SCHWYZER, « Biochem. Zeitschr. », 60, 310, 1914.
- SHAFFER, « Journal of biol. Chem. », 47, 433, 1921.
- SNAPPER e GRÜNBAUM, « Biochem. Zeitschr. », 185, 223-228, 1927.
- « Biochem. Zeitschr. », 201, 464-472, 1928.
- VESCE « Folia Med. », 10, 539-559, 1938.
- « Folia Med. », 24, 1348-1374, 1938.
- VON NOORDEN, *Handbuch der Path. des Stoff.*, 65, 1907.
- WINKLER, HELLMUTH e HEBELER, « Klin. Wochr. », I, 596-598, 1939.

98045

349413

