

Ms. B 70/11.

PROF. GIORGIO DOMINICI



Fegato e tessuti periferici nel mantenimento dell'equilibrio glicemico

Esemplare fuori commercio per la distribuzione agli effetti di legge.

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" - VOL. III, 1943-XXI

PROF. GIORGIO DOMINICI

Fegato e tessuti periferici nel mantenimento dell'equilibrio glicemico

ESTRATTO DA "MEDICINA E BIOLOGIA" - VOL. III, 1943-XXI

GIORGIO DOMINICI

FEGATO E TESSUTI PERIFERICI NEL MANTENIMENTO DELL'EQUILIBRIO GLICEMICO

ESPONENDO il problema della penetrazione dei glucidi nell'organismo tutti o quasi tutti gli Autori riferiscono che il glucosio, assorbito dall'intestino, passa nel sangue portale con cui giunge al fegato che l'arresta e, dopo polimerizzazione, lo fissa come glicogeno. Tale veduta, che deriva da Claude Bernard (lo scopritore del glicogeno epatico) e che con tenace continuità viene ancor sempre ripetuta, non può più essere accettata al momento attuale, almeno nell'estensione con cui è generalmente intesa, perchè, come vedremo, una lunga serie di indagini, a cui hanno pure preso parte notevole le Scuole italiane, fanno scorgere il problema biologico sotto una luce molto diversa.

Secondo il concetto di C. Bernard e degli studiosi dell'epoca la capacità del fegato a trattenere il glucosio ed a fissarlo come glicogeno deve essere giudicata come un'attività primitiva ed immediata, diretta da un lato a reintegrare prontamente la dotazione di glicogeno del viscere, dall'altro ad impedire l'inondazione del sangue e dei tessuti periferici da parte del glucosio assorbito dall'intestino. E tale essendo il compito del fegato normale, ovviamente era da aspettarsi che il fegato ammalato non riuscisse più ad arrestare tutto il glucosio affluente e che, in dipendenza del grado dell'alterazione epatica, quantitativi più o meno cospicui di glucosio potessero senz'altro passare nel circolo generale ed ivi determinare un aumento della glicemia con eventuale passaggio dello zuc-

chero nelle urine: su queste premesse Colrat nel 1875 basò la sua prova della glicemia alimentare con lo scopo appunto di mettere in rilievo la deficiente capacità del fegato al suo compito (glicopessi) e di conseguenza con lo scopo di dimostrare l'insufficienza funzionale dell'organo. La prova di Colrat in clinica ha fallito in pieno ed ormai non può più avere che interesse storico.

Con l'avvento dei nuovi metodi di analisi microchimica si studiarono le variazioni del contenuto di glucosio nel sangue, e si constatò che già in condizioni di perfetta normalità la somministrazione di glucosio per via orale induce con costanza un aumento passeggero della glicemia, dimostrando così che dopo l'ingestione di glucosio l'iperglicemia costituisce un fenomeno del tutto fisiologico. E poiché si ritenne che la fisiologica iperglicemia alimentare fosse dovuta alla quota di glucosio che non veniva fissata dal fegato e che inondava il circolo generale, si concluse che il fegato ammalato dovesse trattenere minori quantitativi dello zucchero, condizionando una più elevata e più persistente iperglicemia. Ne derivò così la prova della iperglicemia provocata che, nel concetto di Baudoin che la propose, avrebbe dovuto saggiare il potere glicofissatore del fegato. La prova di Baudoin è stata largamente applicata in clinica, ma al presente si può ben dire, nonostante che di quando in quando qualche Autore tenti di valorizzarla, che essa è incapace a risolvere i quesiti di diagnostica funzionale per cui era stata proposta: il seguito dello scritto ne dirà le ragioni.

Nel frattempo innumerevoli indagini sperimentali e cliniche hanno precisato sempre più il fenomeno dell'iperglicemia alimentare: si è visto che dopo carico orale di glucosio l'innalzamento del livello glicemico è molto rapido, verificandosi già dopo 3'-5' dall'ingestione orale dello zucchero, che raggiunge il massimo dopo 30'-60' arrivando fino a mmg. 160-180 % e che in 90'-120' ritorna alla norma mostrando spesso un abbassamento ipoglicemico (ipoglicemia post-iperglicemica), che infine la curva che esprime l'andamento dei valori ematici del glucosio può presentare sensibili differenze da individuo ad individuo, in rapporto essenzialmente con lo stato funzionale del sistema nervoso vegetativo.

Ma, più oltre, si poteva mettere in evidenza che tra quantità di glucosio ingerita e altezza della curva glicemica non vi era proporzio-

nalità assoluta (Staub, Traugott, ecc.), e che un'iperglicemia alimentare poteva essere riscontrata anche in seguito a pasto proteico, ad ingestione di acido cloridrico, a pasto psichico, ecc. Questi reperi indussero vari Autori (Eisner e Forster, Staub, Rubino e Varela, ecc.) a ritenere che l'aumento della glicemia susseguente all'ingestione dello zucchero fosse dovuto non al passaggio di questo oltre il fegato, ma ad una stimolazione della glicogenolisi epatica, vale a dire a glucosio prodotto attivamente dal fegato stesso.

Molto si discusse su tale questione (Loewi, Martino, Rosenberg, Héteny e Pagani, Moretti, Pollak, Condorelli, Conti, ecc.), ma attualmente - in base soprattutto al fatto che la curva iperglicemica da carico (in contrasto con quanto riteneva C. Bernard) è uguale sia, che il glucosio venga introdotto nell'organismo *per os* o per iniezione in una vena periferica o in un ramo della vena porta (vedi oltre); che in un cane in cui il fegato sia stato fortemente impoverito di glicogeno mediante il digiuno, la curva iperglicemica da carico ha la forma normale o è più elevata ancora che fisiologicamente; che notoriamente l'iperglicemia alimentare manca laddove manca l'assorbimento intestinale del glucosio (sprue tropicale, malattia di Gee, difetto del processo di fosforilazione), e per le decisive ricerche di Ernst e v. Magassy - la grande maggioranza degli Autori ammette che il glucosio esogeno, vale a dire il glucosio introdotto dall'esterno e assorbito dal tubo digerente, sia quello che essenzialmente determina l'innalzamento del glucosio ematico.

Precisato così che l'iperglicemia alimentare è un'evenienza assolutamente fisiologica, e che essa è prodotta dal glucosio esogeno assorbito dall'intestino e penetrato in circolo, esaminiamo un po' da vicino l'andamento del fenomeno.

Come è noto, il glucosio viene riassorbito dalla parete intestinale con estrema rapidità (una soluzione isotonica di glucosio si assorbe cinque volte più rapidamente di una pari soluzione di solfato di sodio) e passa nel sangue dei vasi portali, dove determina un aumento della concentrazione glicemica che può raggiungere i mmg. 400 % e anche più. Come si comporta ora il glucosio nel sangue delle vene sovraepatiche? Qui non vi ha concordanza nei risultati sperimentali.

Secondo molti Autori anche nel sangue delle vene sovraepatiche si può riscontrare spesso (Conti, ecc.) o costantemente (Gigon, Hausler, Loewi, Borodolin, ecc.) un uguale e parallelo aumento della glicemia. Al contrario Soskin, in ricerche eseguite con Essex, Herrick e Mann, vide nel cane che, dopo mezz'ora dal carico di glucosio, la glicemia delle vene sovraepatiche è inferiore alla glicemia della carotide, ed egli attribuisce detto reperto all'attività del fegato regolatrice della glicemia (attività omeostatica); a vero dire, ci sembra che il risultato sperimentale non porti necessariamente alla conclusione dell'Autore. E Cori e Pucher nel coniglio trovarono che, durante il carico, aumenta la concentrazione dello zucchero libero nel fegato e nel sangue, e che, contemporaneamente, aumenta il glicogeno del fegato in una proporzione che corrisponde alla differenza fra la quantità totale di glucide introdotto e lo zucchero libero.

Contro le illazioni derivanti dagli esperimenti di Soskin e di Cori stanno, oltre a quelli già riferiti, numerosi altri argomenti sperimentali e clinici che vedremo in breve.

Come già si è accennato, l'innalzamento della glicemia nel sangue venoso periferico si riscontra assai precocemente, già dopo 3'-5' dalla somministrazione orale dello zucchero, e questo dice che l'attività glico-fissatrice del fegato non è così pronta e vivace come si pensava sotto l'influenza delle idee di C. Bernard, poichè sarebbe piuttosto da aspettarsi che fossero le prime porzioni di glucosio affluenti quelle che dovrebbero essere trattenute e fissate. Anche il fatto (Condorelli) che con l'introduzione di piccole quantità di glucosio (gr. 20) si ha una iperglicemia, la quale nella sua forma decorre come nel caso dell'introduzione di dosi più elevate (gr. 50-60-70), dimostra che anche verso piccole quantità di glucosio, il potere glicofissatore del fegato è, per lo meno, notevolmente limitato, poichè, ammesso che questi 20 grammi di glucosio siano riversati nel circolo generale delle vie portali, poco o nulla deve venire arrestato dal fegato. Nello stesso senso depone il fatto che, eseguendo la curva glicemica in un soggetto nel quale mediante un precedente digiuno si sia impoverito di glicogene il fegato, la curva iperglicemica si presenta o normale, o, più spesso, più alta e più protratta che in un soggetto normale, mentre sarebbe da at-

tendersi una maggiore e forse più rapida fissazione del glucosio. Ma vi hanno due circostanze biologiche di grande importanza a questo riguardo, e cioè che non tutto il glucosio assorbito dall'intestino viene veicolato al fegato dal sangue portale, poichè una parte passa nei capillari linfatici, e seguendo i vasi linfatici del mesenterio ed il dotto toracico arriva al grande circolo, quindi all'infuori del fegato. Gigon ha determinato il contenuto di glucosio nel dotto toracico della capra dopo carico orale ed ha trovato che la metà circa del glucosio somministrato entra nell'organismo per il dotto toracico. Ora al dotto toracico affluisce non solo la linfa originata direttamente dall'intestino, ma anche la linfa formatasi nell'interno della compagine del fegato, e perciò è verosimile che una parte del glucosio riassorbito dai capillari epatici passi negli spazi interstiziali del viscere, e di qui per la corrente linfatica e le relative vie di deflusso arrivi al dotto toracico, ed, in ultimo, penetri nel circolo generale concorrendo ad incrementare la glicemia.

La seconda circostanza è che la curva iperglicemica, ottenuta dopo somministrazione orale, è del tutto simile - salvo un certo ritardo dell'acme iperglicemico - a quella ottenuta per introduzione endovenosa (Rigler e Ulrich, Caltabiano, Condorelli, ecc.), sia in un ramo portale che in un ramo venoso della periferia: evidentemente nell'ultimo caso non può trattarsi di obbligato passaggio dello zucchero attraverso il fegato, e non viene quindi in campo la possibilità di una immediata fissazione del glucosio da parte del fegato. Così veniva raccogliendosi una serie non indifferente di fatti e di osservazioni, che stavano decisamente contro il concetto, tuttavia dominante, di uno speciale potere glicofissatore del fegato di fronte al glucosio affluente dall'intestino.

Ma, intanto, ulteriori dati sperimentali aprivano nuovi orizzonti all'interpretazione biologica del destino del glucosio penetrato nel circolo generale, e perciò della reazione iperglicemica alimentare. Biologi e dermatologi si occuparono dei rapporti fra ricambio glucidico e cute: si apprese così che la cute dispone di enzimi diastatici e glicolitici in proporzioni maggiori di altri organi più strettamente connessi col ricambio dei glucidi, come, ad esempio, il pancreas (Wohlgemuth e Nakamura); che la cute contiene del glicogeno, in quantità piccole, secondo Schöndorff, in quantità notevoli se pur

variabili entro limiti piuttosto ampi, secondo Monacelli; che nella cute si possono dimostrare vari prodotti della glicolisi (Monacelli); che nel sudore già di norma è presente del glucosio. Folin, Trimble e Newman nei cani in riposo trovarono mmg. 77 % di glucosio nella cute, contro mmg. 84 % nel sangue e mmg. 54 % nel fegato; Trimble e Carey rinvennero nella cute più glucosio che nel muscolo. Secondo Urbach e Sicher il contenuto di glucosio della cute è il 40-50 % di quello sanguigno, e si mostra più elevato negli individui tenuti a dieta ricca di glucidi. Bang, dopo aver somministrato glucosio a conigli, dosava lo zucchero nella cute, e trovano in questa un accumulo del 7,5-11,5 % del totale introdotto. Folin, Trimble e Newmann, dopo carico endovenoso, riscontrarono sovente nella cute un contenuto più elevato che nel sangue e nei muscoli; gli Autori dedussero che la cute è organo di temporaneo immagazzinamento, essenzialmente per un processo di diffusione passiva, e appena il glucosio del sangue comincia ad abbassarsi, si riduce pure quello cutaneo, refluendo nella corrente sanguigna per differenze di concentrazione. Urbach studia il contenuto di glucosio in piccoli espianti di pelle, e trova che dopo carico orale nell'uomo il glucosio cutaneo cresce fino a toccare ed a superare il 100 % del valore iniziale; il massimo è raggiunto mezz'ora-un'ora dopo il massimo della curva glicemica, e ritorna alla norma un'ora circa più tardi che nel sangue. Ferrari, dopo somministrazione orale, trova nel liquido di bolla un aumento parallelo a quello del sangue con ritorno alla norma circa 1 ora più tardi.

Risulta quindi che nella cute deve avvenire un movimento considerevole di glucidi, movimento che secondo Folin e collaboratori, starebbe a significare un immagazzinamento temporaneo del glucosio, e queste deduzioni, per le ricerche di Urbach, di Ferrari, ecc., sembrano applicabili pure all'uomo.

Ma è stato Cannon che nel 1929 ha sviluppato e meglio definito il concetto dell'immagazzinamento periferico o, come si esprime l'Autore, dello « stockage periferico » del glucosio. Secondo Cannon ogni qualvolta nel circolo generale si produce un subitaneo aumento della glicemia, l'eccesso di glucosio viene in un primo tempo immagazzinato negli spazi lacunari ipodermici, dove viene trattenuto senza subire modificazioni chimiche apprezzabili (« stockage par

inondation »); in un secondo tempo questo glucosio immagazzinato viene a poco a poco reimmesso in circolo per essere trasportato al fegato, dove viene polimerizzato a glicogeno e fissato. Nella concezione del Cannon è facile scorgere che la pretesa, specifica funzione del fegato di arrestare il glucosio che gli arriva, risulta fortemente sminuita. Le vedute di Cannon sono state seguite da Forster, Frank, Lundsgaard e Holboel, Himsworth, ecc. Partendo da queste idee, Soula e collaboratori (Bastien, Bouisset, Bugnard, Rouzaud, Darnaud, ecc.) cercarono di precisare le modalità con cui si compie l'immagazzinamento lacunare, ed istituirono nel cane una serie di ricerche grandemente interessanti che qui riassumiamo in breve.

L'iniezione endovenosa di glucosio (gr. 0,75-1 pro kg.) in cani determina una pronta iperglicemia, che nello spazio di 1-2 ore (in media 1 ora e mezza) ritorna al livello normale. Con questo procedimento si determina un'inondazione di glucosio nell'organismo, e questo provvede a riportare alla norma la glicemia, immagazzinando l'eccesso di glucosio negli spazi lacunari ipodermici. Che tale risultato non sia dovuto all'intervento di una rapida reazione insulinica, lo dimostra il fatto che, se l'esperimento viene ripetuto in un animale pancreato, la curva glicemica come altezza e durata si comporta in modo simile.

Se l'esperimento viene eseguito in cani, nei quali le connessioni circolatorie del fegato siano state in precedenza quasi completamente abolite (imbocco della vena porta nella vena giugulare, legatura delle vene sovraepatiche), in modo da creare delle condizioni equivalenti all'epatectomia, la elevazione iperglicemica come intensità e tempo si svolge in maniera analoga. Ciò comprova che nella rapida scomparsa dell'eccesso di glucosio non ha importanza la presenza del fegato.

Confrontando dopo carico di glucosio la glicemia arteriosa e venosa di uno stesso arto, si ottiene che dapprima la glicemia arteriosa è più elevata di quella venosa, il che dimostra che il glucosio è trattenuto nei tessuti (altrimenti dovrebbe essere la glicemia uguale nelle arterie e nelle vene, sempre che non vi sia consumo locale di glucosio); dopo circa 1 ora e mezza le curve esprimenti i valori delle due glicemie si avvicinano, quindi si incrociano, per di-

ventare tosto la curva venosa più elevata di quella arteriosa: è la cosiddetta « inversione delle curve ». Ciò dice che il glucosio nel primo tempo è trattenuto dai tessuti, ed a partire da 1 ora e mezza viene restituito dai tessuti al sangue con la conseguenza che aumenta la glicemia nelle vene fino a farsi più elevata che la glicemia nelle arterie; così il glucosio, riceduto al sangue, può essere trasportato al fegato per esservi fissato come glicogeno.

Praticata l'epatectomia al cane, si segue l'andamento della glicemia nell'arteria e nella vena femorale, e si constata che la glicemia si abbassa in maniera progressiva e continua, ma la glicemia venosa si tiene sempre più elevata di quella arteriosa, cioè la glicemia arteriosa diminuisce più rapidamente, il che non può interpretarsi se non nel senso che l'organismo cerchi di difendersi dall'ipoglicemia ricorrendo alle riserve di glucosio contenute nei tessuti periferici.

Dopo carico orale di glucosio, si dosa contemporaneamente la glicemia nella vena porta, nelle vene sovraepatiche, e nella vena femorale, ottenendo questi risultati: in qualche caso il fegato trattiene una certa quantità di glucosio, ma generalmente il fegato è oltrepassato dallo zucchero che vi affluisce dalla vena porta e la glicemia sovraepatica è più elevata della glicemia portale; in ogni caso peraltro l'acme della curva iperglicemica è contemporaneo nella vena porta, nelle vene sovraepatiche e nella vena femorale e l'iperglicemia è di uguale durata ovunque.

Da ciò si deve dedurre che il fegato non influenza l'andamento delle curve dell'iperglicemia, e che necessariamente il glucosio non viene arrestato nel fegato. Di conseguenza il ristabilimento delle glicemie deve compiersi all'infuori del fegato, e difatti la glicemia nella vena femorale è sempre inferiore a quella portale e sovraepatica. Questi avvenimenti sono stati confermati da Tsai.

Praticando la stessa simultanea determinazione nella vena porta, nelle vene sovraepatiche e nella vena femorale dopo inondazione per via endovenosa si ottiene: la glicemia portale è la più elevata; la sovraepatica poco più bassa; la femorale notevolmente più bassa: il che dice che il fegato ha trattenuto assai poco glucosio, e, comunque, meno dei tessuti periferici o non più dei tessuti periferici. Dunque anche dopo carico endovenoso la jugulazione della glice-

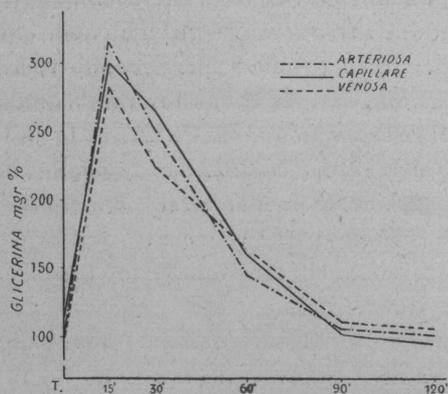
mia si fa senza l'intervento del fegato. E anche qui dopo 1 ora e mezza avviene l'inversione delle curve glicemiche, innalzandosi la glicemia al massimo nella vena femorale e meno nella vena porta; nelle vene sovraepatiche la glicemia è minima, il che traduce la scarsa entità della fissazione del glucosio da parte del fegato.

Per il tema che ci interessa queste sono per sommi capi le esperienze di Soula e collaboratori, le quali, in definitiva, dimostrano che il fegato « subisce l'iperglicemia » lasciandosi attraversare dal glucosio che viene immagazzinato dai tessuti periferici (e così l'iperglicemia resta jugulata), e solo quando l'iperglicemia è ritornata alla norma o quasi (dopo 1 ora e mezzo-2 ore circa) il sistema lacunare restituisce lo zucchero immagazzinato che viene dal fegato fissato come glicogeno; in altre parole, l'immagazzinamento periferico è un processo immediato, diretto ad eliminare rapidamente l'inondazione glucosata dell'organismo, mentre la glicogenesi epatica è un processo lento e più tardivo. Queste conclusioni risultavano, come è chiaro, da esperienze su animali, ed era perciò da chiedersi se gli stessi enunciati dovevano valere anche per l'uomo. È per risolvere questo quesito che ho incaricato i miei collaboratori Oliva e Marinelli di procedere ad opportune indagini sull'uomo. La metodica utilizzata è stata la seguente: si iniettava per via endovenosa una soluzione di glucosio, contenente in totale una quantità di sostanza variabile da grammi 50 a gr. 65, a seconda del peso dell'individuo, oppure si somministrava *per os* una quantità corrispondente di glucosio, e si praticava la glicemia dopo 15'-30'-45'-60'-90'-120'-150'-180' sul sangue arterioso (estratto dall'arteria radiale, o più di rado dall'arteria omerale), sul sangue venoso (da una vena della piega del gomito dello stesso arto), sul sangue capillare (dal polpastrello di un dito dello stesso arto); naturalmente le estrazioni di sangue si facevano simultanee. Per la determinazione del glucosio si è impiegato il metodo di Folin e Wu e quello Hagedorn-Jensen.

I risultati ottenuti si possono riassumere così:

In tutti i casi la glicemia di partenza è maggiore nel sangue arterioso, meno in quello capillare, e meno ancora in quello venoso; e questa condizione, conformemente a quanto si ammette dai più, corrisponde al continuo, ininterrotto afflusso di glucosio per i bisogni dei tessuti periferici.

La introduzione endovenosa della soluzione di glucosio determina una pronta elevazione dei valori glicemici che toccano il massimo al 15'-30', quindi rapida discesa in modo che al 90'-120' le cifre sono ritornate ai valori di partenza. Nella fase di ascesa la glicemia arteriosa e capillare, cioè la glicemia del sangue che affluisce ai tessuti, appare alquanto superiore alla glicemia del sangue venoso,



vale a dire del sangue che defluisce dai tessuti; in altre parole, in questo primo periodo si mantiene, e sovente in forma più accentuata, la condizione già notata prima di ogni artificio (e cioè a digiuno), per la quale il glucosio occorre ai tessuti. Questo primo periodo dura 15'-30', quindi i valori glicemici si abbassano rapidamente, ma in proporzioni più forti nel sangue arterioso

che in quello venoso, per modo che al 60'-120' la glicemia venosa appare più elevata di quella arteriosa, cioè il sangue che defluisce dai tessuti contiene più glucosio del sangue che ora affluisce ai tessuti stessi. Questo periodo dura un tempo variabilmente lungo, poichè a volte la condizione di iperglicemia venosa persiste ancora al 120'-150', altre volte in questo momento si sono già ristabilite le condizioni normali, secondo le quali la glicemia arteriosa, rispettivamente la capillare, superano sensibilmente o eguagliano la glicemia venosa.

Lo svolgersi dei fenomeni può essere rappresentato con la seguente grafica che riproduce i dati di un esperimento su di un soggetto normale, tratto dalla pubblicazione di Oliva e Marinelli (« Arch. per lo studio della fisiopatologia e Clinica del ricambio », anno VIII-1940), dove si vede che tra il 60' e il 120' le curve, rispettivamente venosa e arteriosa, si incrociano: è l'« inversione delle curve ».

La fase ascendente della curva deve manifestamente corrispondere all'immagazzinamento del glucosio nei tessuti, e quindi al movi-

mento del glucosio dai capillari arteriosi ai tessuti; nella fase discendente della curva deve prodursi il movimento inverso, dai tessuti al sangue venoso. È interessante che assai spesso la glicemia capillare è più elevata della glicemia arteriosa, particolarmente nella prima parte della fase discendente della curva iperglicemica. Questo particolare comportamento può essere interpretato o come espressione di un processo di concentrazione attiva del glucosio nel sangue capillare, o, più verosimilmente, come effetto di una maggiore migrazione di acqua verso l'esterno, al fine di mantenere il glucosio immagazzinato nei tessuti in una determinata concentrazione.

L'entità dell'immagazzinamento, dedotto, in via approssimativa naturalmente, dalla differenza fra la glicemia capillare e quella venosa nello stesso momento, varia da caso a caso fino ad annoverarsi cifre di + 43 e - 4 e di + 42 e - 11 mmg. %.

Nel caso in cui la somministrazione di glucosio era fatta per via orale, il comportamento delle curve è risultato identico a quello ottenuto dopo introduzione endovenosa, solo che l'elevazione iperglicemica è meno pronunciata, e le curve hanno un decorso alquanto più protratto.

Le stesse indagini eseguite su diabetici di varia gravità hanno dimostrato che l'andamento dei fenomeni non diversifica fondamentalmente da quanto si è visto nei normali, se non per la maggiore elevazione dell'acme iperglicemico, per la maggiore durata dell'iperglicemia e per la minore regolarità e minore uniformità delle curve; e quest'ultimo rilievo sembra indicare che nella concentrazione dello zucchero sanguigno si producono oscillazioni in vario senso, le quali possono significare che negli scambi di glucosio fra sangue e tessuti si stabiliscono rapide variazioni di orientamento. Gli stessi reperti si sono constatati nei diabetici dopo carico orale.

Dalle ricerche di Oliva e Marinelli si può quindi concludere che anche nell'uomo normale i fenomeni si svolgono secondo la concezione di Cannon, di Soula e collaboratori dell'accumulo o immagazzinamento periferico del glucosio, e la regolare costanza del reperto induce a credere che questa modalità di comportamento rappresenti la fisiologica reazione dell'organismo al carico di glucosio. È importante poi il fatto che, come si è già riferito, le cose decorrano

in modo analogo nei diabetici, e ciò concorda, del resto, con il reperto di Soula e Coll., ma anche di Soskin e Alweiss, ecc., che la curva iperglicemica da carico ha identico decorso nell'animale depancreato, la qual cosa sembra provare come possa essere non indispensabile la presenza dell'insulina nel determinare l'abbassamento dei valori glicemici. E poichè nell'animale privato del fegato o con fegato escluso dal circolo, come del resto nei casi in cui (Condorelli) per processi patologici il circolo portale è largamente deviato dal fegato (cirrosi, piletrombosi, ecc.), il carico di glucosio produce una iperglicemia che nei tratti essenziali non diversifica dalle condizioni prima nominate, ne deriva logicamente che il fenomeno si compie tutto, o in massima parte, al di fuori del fegato. A queste conclusioni si potrebbe obiettare che il rapido abbassamento dei valori iperglicemici sia in parte da imputare ad un pronto aumento del consumo di glucosio alla periferia. In realtà però le ricerche per ora hanno dimostrato, in base al comportamento del quoziente respiratorio, che durante la curva da carico non vi ha un incremento delle ossidazioni, e quindi non vi ha un consumo notevole del glucosio, e che di solito è piuttosto tardivamente, e di regola quando già i valori iperglicemici sono in forte ed avanzata regressione, che le ossidazioni si presentano in aumento.

Circa l'andamento della formazione di glicogeno a seguito dell'ingestione orale o dell'introduzione endovenosa di glucosio, i risultati non sono tutti sovrapponibili: generalmente si riconosce che l'eccesso di glucosio che ha invaso il circolo dopo una prova di carico sia allontanato con rapidità (secondo Pijoan e Gibson al 36° minuto, quasi il 90 % di glucosio è allontanato dal circolo), mentre la maggioranza degli Autori concorda nel ritenere che la formazione di glicogeno rappresenti un processo che si svolge con relativa lentezza. Sono specialmente dimostrative a questo proposito le indagini di Sunaba, il quale lavorando nei conigli trovò che dopo un carico di glucosio il glicogeno del fegato risulta leggermente aumentato solo dopo 3-4 ore, e aumenta ancora fino alla 10^a ora dalla somministrazione, mentre nel muscolo il glicogeno non mostra variazioni sensibili.

Quali che siano i risultati delle ricerche in questo campo, è da chiedersi se in questi esperimenti non sia senza importanza, e perciò

senza influenza, la nota periodicità nelle funzioni del fegato, per cui la formazione di glicogeno come la deposizione di lipidi nel viscere, la biligenesi, ecc., si svolgono secondo una determinata alterna vicenda.

Abbiamo lasciato per ultimi i dati più propriamente clinici. Trattando della curva iperglicemica alimentare abbiamo accennato che nelle affezioni epatiche l'alterazione più frequente sia il reperto di una curva iperglicemica un po' più elevata, ma soprattutto più protratta della normale. Ora Condorelli fa rilevare che se il fegato arrestasse semplicemente il glucosio che gli arriva col sangue portale, si comprenderebbe facilmente che nelle lesioni diffuse del fegato si possa avere iperglicemia ma non si comprende perchè questa iperglicemia si protragga in modo abnorme, e che anche quando il glucosio sia somministrato per via endovenosa si riscontri una eguale protrazione della curva iperglicemica: è chiaro che questo protrarsi della curva iperglicemica oltre il 60', limite di tempo in cui certamente tutto il glucosio assorbito dall'intestino deve essere entrato nel circolo generale, non può giustificare un difetto della funzione glicopessica del fegato e deve essere piuttosto attribuito a fenomeni che si svolgono fuori del fegato. Noi, pensiamo tuttavia che in tali condizioni il protrarsi della curva iperglicemica possa essere in parte almeno riferito al fatto che il glucosio, che refluisce ora dai tessuti al fegato, incontra un certo ostacolo ad essere fissato come glicogeno nel viscere, in causa del disturbo della circolazione interstiziale, propria delle affezioni diffuse dell'organo ipocondriaco.

Del resto è un reperto che ha sempre colpito i Clinici il fatto che anche lesioni gravi del fegato decorrano spesso con valori glicemici nei limiti della norma, e che nelle dette circostanze le prove di carico orale o per via endovenosa diano risultati non costanti, mutevoli da caso a caso, e senza rapporti con la natura della forma a morbosa né con la gravità della stessa. Sembrava ai vecchi Clinici di poter trovare una prova della deficiente capacità del fegato trattenere il glucosio nella credenza che il viscere ammalato contenesse meno glicogeno del normale; ma, a parte il fatto che glicopessi non è glicogenesi, le recenti ricerche di Roholm e Krarup, praticate mediante epatocentesi *in vivo*, portano a negare che le

lesioni anche gravi del fegato siano caratterizzate dalla forte diminuzione o perdita del patrimonio di glicogeno epatico.

Resta da definire quale è il tessuto o quali sono i tessuti che servono da immediato immagazzinamento del glucosio penetrato in circolo.

Come si è detto, Folin invoca la cute considerata nella sua totalità (epidermide, derma e connettivo sottocutaneo), Cannon parla di spazi lacunari ipodermici, Soula e collaboratori adottano in senso generico la qualifica di immagazzinamento lacunare. È peraltro molto verosimile che detta funzione spetti non solo alla cute, ed in particolare allo strato connettivale sottocutaneo, ma al connettivo interstiziale di tutti gli organi e sistemi organici, nei quali la sede dell'accumulo di glucosio può essere rappresentata sia dagli spazi intercellulari (lacune) sia dalla sostanza fondamentale del connettivo. In effetto il glucosio diffonde liberamente attraverso le membrane cellulari, onde la concentrazione della sostanza è eguale nei liquidi intra ed extracellulari. Lo dimostra, tra l'altro, la regolare ed uniforme distribuzione nel sangue, essendo la concentrazione del glucosio uguale nel plasma e nelle cellule ematiche, sempre che in queste si determini solo il glucosio, escludendo in modo rigoroso le numerose altre sostanze riducenti, e sempre che il valore ottenuto di glucosio venga riferito all'unità di volume del liquido. E se nel plasma figura maggiore il contenuto di glucosio ciò è perchè nel plasma è maggiore il contenuto di acqua. (È noto come a questa uniforme distribuzione del glucosio facciano solo eccezione il liquido cerebro-spinale e l'umore acqueo, perchè solo in parte si tratta di ultrafiltrati). Ne segue che il glucosio diffonde attraverso le membrane cellulari, sia verso il liquido degli spazi interstiziali che verso il protoplasma cellulare. Tutto ciò lascia pensare che, probabilmente, non solo il connettivo ma anche altri tessuti, e forse tutti i tessuti, possano operare nel senso di immagazzinare temporaneamente il glucosio, ed allora riesce facile comprendere come l'eccesso di glucosio circolante possa essere con rapidità allontanato e annullata la iperglicemia.

Normalmente il glucosio affluisce al sangue arterioso e per la branca arteriosa del capillare passa nei tessuti ove la concentrazione glucosata è minore; dalla branca venosa del capillare vengono eliminati

i prodotti della scomposizione del glucosio. L'afflusso di glucosio ai tessuti è continuo e naturalmente in proporzioni che corrispondono ai bisogni locali, in modo che di norma è sempre ravvisabile una condizione di equilibrio fra afflusso di glucosio e deflusso dei detriti suoi. Ma appena si determina un aumento critico della glicemia, subito l'eccesso di glucosio viene accumulato nei tessuti, periferici e in questo modo la iperglicemia resta per il momento jugolata. Successivamente si stabilisce un movimento in senso inverso, diretto a fare affluire il glucosio dai tessuti di accumulo provvisorio agli organi di accumulo stabile o più stabile, e in prima linea al fegato dove, polimerizzato a glicogeno, il glucosio viene infine fissato (glicogenesi).

L'intero processo consta in realtà di due fasi: la prima (glicopessi), che si svolge essenzialmente nei tessuti periferici, è la fase di accumulo o di immagazzinamento periferico: la seconda, che si svolge in modo prevalente nel fegato, è la fase della glicogenesi.

È bene aggiungere che fra i « tessuti periferici » capaci di immagazzinare il glucosio con ogni verosimiglianza è da comprendere pure il tessuto epatico, ed in specie il connettivo epatico ma anche il tessuto parenchimale, nel senso che gli stessi fenomeni di accumulo temporaneo, che si producono nei tessuti periferici, devono avverarsi pure nel fegato, senza tuttavia che si possa parlare di una speciale funzione glicofissatrice, essendo l'intervento del fegato solo l'espressione di quella generica capacità funzionale di trattenere il glucosio che spetta a tutti i tessuti « periferici ». Tuttavia la partecipazione del fegato riveste una particolare importanza in quanto, come si è già accennato, è verosimile che il glucosio riversato negli spazi lacunari non tutto ritorni in un secondo tempo in circolazione, ma in parte venga assorbito dai linfatici intraepatici, e per questa via affluisca al dotto toracico e concorra ad incrementare la glicemia ed in parte possa penetrare nelle cellule epatiche, per essere immediatamente utilizzato come sorgente di energia, o trasformato in glicogeno. In questo modo non si può più parlare di funzione glicofissatrice del fegato, quale funzione specifica dell'organo, secondo la vecchia concezione di C. Bernard, ma solo di funzione glicogenetica. A rigor di termine neanche questa è esclusiva del fegato, ma indubbiamente il fegato è l'organo dove

FEGATO E TESSUTI PERIFERICI ECC.

la glicogenesi si compie in misura di gran lunga preponderante rispetto ad altri sistemi (muscoli striati, muscoli lisci, reni, polmoni, ecc.), rispondendo alla necessità di costituire una riserva di glicogeno rapidamente trasformabile in glucosio, e, quindi, pronto ad ogni richiesta dell'organismo.

RIASSUNTO

L'A. esamina il comportamento del fegato di fronte all'introduzione di glucosio e conclude che il viscere non opera, secondo la concezione generalmente emessa, arrestando e subito fissando il glucosio che gli perviene. I dati sperimentali e clinici messi in rilievo, dimostrano invece che il glucosio entra in circolo e inonda l'organismo venendo dapprima immagazzinato dai tessuti periferici; in un secondo tempo questo glucosio, già immagazzinato, subisce un movimento inverso e, disancorato dai tessuti periferici viene portato al fegato dove è fissato come glicogeno e trattenuto per essere poi utilizzato come riserva di glucosio.

Esemplare fuori commercio per
la distribuzione agli effetti di
legge.

349939

1957
1958
1959
1960
1961
1962
1963
1964
1965
1966
1967
1968
1969
1970
1971
1972
1973
1974
1975
1976
1977
1978
1979
1980
1981
1982
1983
1984
1985
1986
1987
1988
1989
1990
1991
1992
1993
1994
1995
1996
1997
1998
1999
2000
2001
2002
2003
2004
2005
2006
2007
2008
2009
2010
2011
2012
2013
2014
2015
2016
2017
2018
2019
2020
2021
2022
2023
2024
2025



