

112-71/2

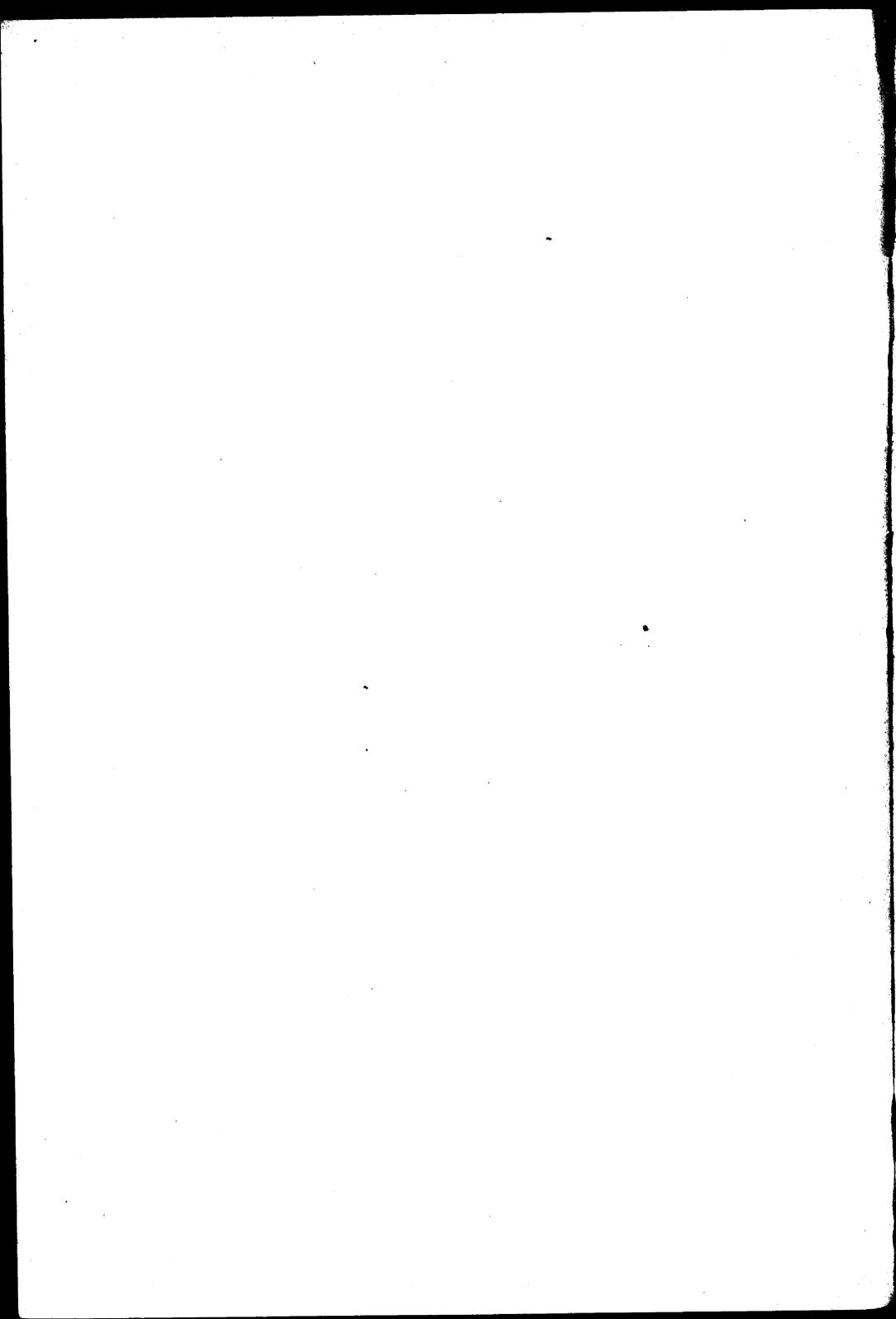
GIUSEPPE OLIVA - ALDO MAGRINI

INTERVENTO DI FATTORI PERIFERICI
NELLA REGOLAZIONE DELL'AMINO-
ACIDEMIA E DELL'EQUILIBRIO AMI-
NOACIDEMICO.

Estratto dall'ARCHIVIO
PER LO STUDIO DELLA FISIOPATO-
LOGIA E CLINICA DEL RICAMBIO
Anno IX - Fasc. IV



DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1941-XIX



ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI PERUGIA
Direttore: PROF. GIORGIO DOMINICI

INTERVENTO DI FATTORI PERIFERICI NELLA REGOLAZIONE DELL'AMINOACIDEMIA E DELL'EQUILIBRIO AMINOACIDEMICO

GIUSEPPE OLIVA

AUTO E DOCENTE

ALDO MAGRINI

ASSISTENTE

In una pubblicazione precedente di uno di noi e di L. MARINELLI in tema di scambi emotissurali del glucosio e di regolazione dell'equilibrio glicemico nell'uomo si è cercato di porre in evidenza l'importanza che ai tessuti periferici ed in genere a momenti extraepatici spetta nel compito di jugulare un brusco ed eccessivo aumento della glicemia — quale può verificarsi in seguito alla somministrazione perorale od ancor più all'introduzione endovenosa di qualità rilevanti di glucosio — contribuendo così ed in misura non indifferente al ripristino, in breve volgere di tempo, del livello glicemico fisiologico. È stato notato allora, per riassumere sommariamente le conclusioni principali tratte dagli esperimenti di « inondazione glucosata », che in una prima fase dell'andamento degli scambi emotissurali prevalgono tanto nel normale che nel diabetico i processi di ancoraggio o di immagazzinamento del glucosio nei tessuti della periferia, mentre in una seconda fase l'orientamento degli scambi risulta invertito, vale a dire dai tessuti verso il sangue refluo. La decussazione delle curve glicemiche arteriose e venose — espressione del rendersi negativo il segno della differenza glicemica artero-venosa e capillare-venosa — coincidendo o più precisamente risultando in lieve ritardo rispetto all'invertirsi della polarità degli scambi sangue-tessuti. In tal modo le vedute generalmente seguite circa l'intervento immediato e se non esclusivo almeno di gran lunga preponderante del fegato nel compito di riportare alla norma la concentrazione glicemica abnormemente ed in modo brusco modificata, ci sembrano doversi sottoporre ad un'opportuna revisione nel senso che

accanto all'azione glicopessica e glicogenopoietica del fegato dovesse tenersi conto di altri fattori (tissurali e lacunari, periferici e centrali) alla cui attitudine a captare ed immagazzinare, sia pure in modo labile e temporaneo, l'eccesso del glucosio circolante vada riconosciuta, almeno in un primo tempo, importanza non minore della glicopessi epatica.

Stabilito adunque l'intervento e l'importanza di momenti extraepatici a caratterizzare l'andamento della curva glicemica da carico e degli scambi emotissurali del glucosio, è parso già dal punto di vista teorico non privo di interesse ricercare se anche nei riguardi di una fase del metabolismo degli aminoacidi dovessero sussistere condizioni analoghe. Ed invero i dati sperimentali acquisiti in questi ultimi decenni ed anche recentemente hanno contribuito a limitare in certa misura l'importanza del fegato nel ricambio degli aminoacidi, o meglio hanno posto in evidenza come, all'infuori del fegato, altri organi siano in grado di esplicare ed esplicino effettivamente una parte importante nel catabolismo di tali composti azotati, spesso con meccanismo di azione e con modalità di degradazione degli acidi aminici affatto peculiari.

Qui basti ricordare le ricerche fondamentali di NASH e BENEDICT sull'ammoniogenesi renale (in parte già anticipate da AA. italiani: cfr. LANZILLOTTA e ARTOM; ed in seguito oggetto di studio da parte di numerosi AA.: BESANCON, HORNSTEIN e BUDELMANN, FREDERIQUE e MILLON, MILHEIRO, OLIVA e PESCARONA, etc.), ed il notevole complesso di indagini di KREBS e Coll. sul potere desaminante del rene.

Fra le pubblicazioni più recenti in argomento debbono essere posti in particolare rilievo i lavori di B. BORCHI e della sua Scuola (TARANTINO, PUCCINELLI, HARKEVITCH), dai quali risulta accertata la attiva partecipazione della cute al ricambio degli aminoacidi. Gli AA. hanno preso particolarmente in esame il metabolismo cutaneo dell'istidina e dell'arginina: nei riguardi della prima — la cui degradazione metabolica era considerata di spettanza esclusiva o pressochè esclusiva del fegato (istidasi → ammoniaca ed acido glutammico) e del rene (decarbossilasi aspecifica → istamina) — hanno dimostrato la possibilità del suo attacco da parte della cute per opera di un fermento specifico, diverso dall'istidasi epatica (ossidodesaminasi specifica, che agisce senza demolizione della catena imidazolica); nei riguardi della seconda la cute operando per mezzo di un'ossido- α aminodesaminasi che conduce alla formazione di ammoniaca e di aldeide guanidinbutirrica. I risultati comunicati da BORCHI e Coll. rivestono notevole interesse biologico, non soltanto in quanto pongono in chiara evidenza l'intervento della cute nella degradazione degli aminoacidi — degradazione effettuantesi con modalità peculiari e per mezzo di enzimi proprii — ma anche per i rapporti che i prodotti di scissione risultanti possono verosimil-

mente contrarre con il ricambio purinico, in particolare con la purinogenesi endogena (istidina) e rispettivamente con il ricambio della creatina (arginina, aldeide guanidinbutirrica).

Sempre in tema di partecipazione di fattori extraepatici nel ricambio — ricambio inteso nella sua accezione più vasta — degli aminoacidi ricorderemo le ricerche di MASSIMELLO e PESCARONA e di GAMBIGLIANI-ZOCCOLI e FEDI. I primi hanno studiato in 28 soggetti, in parte sani ed in parte affetti da processi morbosi di svariata natura, il comportamento della aminoacidemia venosa ed arteriosa di uno stesso segmento di arto, rilevando a digiuno, nella grande maggioranza dei casi lieve eccedenza dell'aminoacidemia venosa sull'arteriosa, l'eccedenza risultando in genere più elevata in seguito ad iniezione di adrenalina. Gli AA. concludono nel senso che i tessuti periferici partecipano più o meno attivamente al ricambio degli aminoacidi, tuttavia in misura di gran lunga inferiore in confronto al fegato ed al rene. Comportamento analogo — vale a dire eccedenza dell'aminoacidemia venosa sull'arteriosa — viene osservato da GAMBIGLIANI-ZOCCOLI e FEDI nei normali ed in epatopazienti, mentre in una serie di nefropazienti il reperto, che possiamo dire fisiologico, dell'iperaminoacidemia venosa si annulla od addirittura si rende evidente la tendenza ad una sia pure modica eccedenza dell'arteriosa.

Le ricerche degli AA. che abbiamo nominato sono state rivolte essenzialmente all'indagine comparativa dell'aminoacidemia arteriosa e venosa di un determinato distretto vascolare in condizioni statiche e le loro modificazioni dopo adrenalina; mentre non ci consta che finora siano state seguite sistematicamente nell'uomo le variazioni dell'aminoacidemia nel sangue venoso e rispettivamente arterioso dopo carico di aminoacidi. Una ricerca del genere sembra peraltro offrire interesse non soltanto teorico perchè vale a rendere conto dell'attitudine aminopessica dei tessuti periferici, ma anche pratico, in quanto sia in grado di fornirci criterii atti a valutare l'entità dell'intervento di fattori extraepatici nell'ufficio di mantenere la concentrazione aminoacidemica entro limiti normali ostacolandone le brusche variazioni nell'uno e nell'altro senso; e quindi, in ultima analisi, alla valutazione del significato di un'aminoacidemia abnorme in condizioni morbose determinate e dei risultati di una curva aminoacidemica ed aminoacidurica da carico.

* * *

La nostra casistica consta di 15 singole sperimentazioni condotte su individui normali e su epatopazienti sottoposti a carico endovenoso o perorale di aminoacidi: il carico endovenoso essendo stato effettuato con

glicocolla (in ragione di gr. 0,05 per Kg. di peso del paziente) disciolta in 15-20 cmc. di liquido di Ringer, mentre per il carico orale si è ricorso alla somministrazione di gr. 50 di gelatina secca sciolta in 250 cmc. di acqua aromatizzata con succo di limone. I prelievi vennero praticati sempre, per ogni singolo intervallo, dall'arteria e dalla vena del medesimo arto ed il sangue capillare ottenuto con puntura del polpastrello del dito, appartenente naturalmente allo stesso arto: come metodo di determinazione il metodo di Folin nella sua modificazione stufenfotometrica per piccole quantità di sangue (cfr.: W. KREBS, *Colorimetria clinica*).

Procediamo così senz'altro all'esposizione analitica dei risultati osservati:

1° — *Men. Gu.*, anni 45, normale.

glicocolla: gr. 2,5 endovena.

	ARTERIA mmg. %	VENA mmg. %	CAPILLARE mmg. %
a digiuno	8,9	8,5	9,1
dopo 20'	8,9	8,0	11,4
» 50'	7,4	7,4	8,9
» 80'	8,1	8,3	8,2
» 120'	7,9	9,2	8,5

A digiuno modica eccedenza della aminoacidemia arteriosa sulla venosa, la capillare risultando superiore ad entrambe. Dopo 20' aumento sensibile dell'aminoacidemia capillare, mentre l'arteriosa permane invariata e la venosa presenta una lieve diminuzione. Al 50' riduzione di tutti i valori aminoacidemici al disotto delle cifre in partenza, mantenendosi sempre evidente l'iperaminoacidemia capillare in confronto alla venosa ed all'arteriosa. Nei prelievi eseguiti all'80' ed al 120' domina il reperto dell'iperaminoacidemia venosa: orientamento degli scambi dai tessuti periferici verso il sangue refluo.

2° — *Ce. Se.*, anni 51, normale.

glicocolla: gr. 3,5 endovena.

	ARTERIA mmg. %	VENA mmg. %	CAPILLARE mmg. %
a digiuno	5,1	5,3	6,3
dopo 20'	5,3	6,1	7,5
» 40'	4,3	5,3	6,4
» 60'	4,3	5,0	5,9
» 90'	4,1	5,2	5,0

A digiuno lieve eccedenza dell'aminoacidemia venosa sull'arteriosa: anche in questo caso la capillare è superiore ad entrambe. Dopo trascorsi 20' dall'iniezione risulta più sensibile la differenza aminoacidemica artero-venosa, l'incremento massimo notandosi tuttavia nella capillare. Al 40' diminuzione globale delle concentrazioni aminoacidemiche, senza inversione nell'andamento delle curve. Comportamento analogo in corrispondenza dei prelievi effettuati al 60' ed al 90', nell'ultimo tuttavia l'aminoacidemia venosa essendo risultata superiore non soltanto all'arteriosa ma anche alla capillare: N aminico vien ceduto dai tessuti al sangue refluento.

3° — *Ca. An.*, anni 37, normale.

glicocola: gr. 2,7 endovena.

	ARTERIA mmg. %	VENA mmg. %	CAPILLARE mmg. %
a digiuno	8,3	9,1	10,4
dopo 20'	8,2	9,2	11,1
» 40'	9,6	9,8	11,9
» 60'	—	8,7	11,9
» 90'	7,1	7,0	10,4

A digiuno l'aminoacidemia venosa supera l'arteriosa e superiore all'una ed all'altra risulta anche qui la capillare. Dopo 20' pressochè invariate le due prime, mentre la capillare subisce un aumento sensibile, aumento che si rende anche più evidente al 40', ove si nota pure incremento dell'arteriosa e della venosa, con tendenza ad annullarsi della differenza V-A. Dopo trascorsi 60' e risp. 90' concordanza di comportamento dei singoli valori che tendono ad una riduzione progressiva, fino a giungere a concentrazioni inferiori a quelle di partenza. La differenza aminoacidemica V-A si è praticamente annullata mentre permane il reperto dell'iperaminoacidemia capillare.

4° — *Ve. Lo.*, anni 26, normale.

glicocola: gr. 2,75 endovena.

	mmg. % ARTERIA	mmg. % VENA	mmg. % CAPILLARE
a digiuno	7,1	8,0	8,4
dopo 20'	7,5	8,4	9,1
» 40'	6,1	6,7	8,0
» 60'	5,8	6,1	7,5
» 90'	5,4	6,1	8,0

A digiuno il reperto è del tutto concordante con quello rilevato nei casi precedenti. L'incremento dell'aminoacidemia in seguito al carico risulta particolarmente contenuta e già dopo trascorsi 40' le concentrazioni aminoacidemiche, in particolare l'arteriosa e la venosa risultano in misura sensibile inferiori ai valori di partenza. L'aminoacidemia arteriosa dimostra un ulteriore abbassamento dopo trascorsi 90'.

5° — *Fa. F.*, anni 48, normale.

glicocolla: gr. 3 endovena.

	ARTERIA mmg. ‰	VENA mmg. ‰	CAPILLARE mmg. ‰
a digiuno	6,8	7,2	7,8
dopo 20'	7,2	8,0	9,4
» 40'	6,9	7,0	9,0
» 60'	6,2	7,0	7,9
» 90'	6,0	6,4	7,7

A digiuno modica iperaminoacidemia venosa in confronto all'arteriosa, mentre anche qui la capillare risulta in eccesso in confronto alla venosa. Dopo 20' aumento globale, ma più spiccato della capillare. Al 40' è di già evidente la tendenza alla diminuzione delle concentrazioni aminoacidemiche, pressochè immutate persistendo i valori reciproci fra i valori arterioso, capillare e venoso. Tale modalità di comportamento perdura al 60' ed al 90', quando si rileva diminuzione dell'aminoacidemia venosa ed arteriosa fino a valori inferiori a quelli di partenza, mentre la capillare non varia in misura apprezzabile.

6° — *To. M.*, anni 53, normale.

glicocolla: gr. 3,15 endovena.

	ARTERIA mmg. ‰	VENA mmg. ‰	CAPILLARE mmg. ‰
a digiuno	6,1	6,0	7,5
dopo 30'	6,9	7,2	10,2
» 60'	6,6	7,5	8,0
» 90'	6,1	6,3	7,9
» 120'	6,1	6,4	7,8

Il comportamento rilevato in questo paziente è pressochè sovrapponibile a quello rilevato nel caso precedente: meno evidente, anzi pressochè nullo, è qui tuttavia il reperto di un'ip aminoacidemia postiperaminoacidemica

7° — *Pa. Ug.*, anni 40, normale.

glicocolla: gr. 3,4 endovena.

	ARTERIA mmg. ‰	VENA mmg. ‰	CAPILLARE mmg. ‰
a digiuno	7,2	7,8	8,0
dopo 30'	8,0	8,6	11,4
» 60'	7,4	8,0	9,2
» 90'	6,9	7,3	8,7
» 120'	7,1	7,5	7,8

Come nei casi precedenti a digiuno l'aminoacidemia venosa supera l'arteriosa e la capillare l'una e l'altra. Tale comportamento si mantiene anche nei prelievi effettuati in prosieguo di tempo, giungendosi dopo 90' e 120' ad una modicissima ipoaminoacidemia reattiva. In tutti i prelievi l'aminoacidemia capillare si dimostra sensibilmente più elevata della venosa e dell'arteriosa.

8° — *Tr. An.*, anni 28, normale.

glicocola: gr. 3,55 endovena.

	ARTERIA mmg. %	VENA mmg. %	CAPILLARE mmg. %
a digiuno	8,1	8,3	8,9
dopo 30'	8,7	8,8	9,4
» 60'	7,6	8,1	8,7
» 90'	7,3	7,8	8,7
» 120'	6,9	7,4	8,5

Reperito concordante con quello notato nel caso precedente.

9° — *Vi. As.*, anni 36. Ittero epatocellulare, in XI giornata dall'insorgenza.

Bilirubinemia: mm. 6,4 % - R.D.D. - Prova del galattosio: + +
glicocola: gr. 3,10 endovena.

	ARTERIA mmg. %	VENA mmg. %	CAPILLARE mmg. %
a digiuno	9,5	10,4	13,0
dopo 30'	13,2	11,2	14,1
» 60'	12,8	13,0	14,0
» 90'	11,6	14,6	13,5
» 120'	11,6	14,0	13,7

A digiuno reperito di iperaminoacidemia in confronto ai casi precedenti: particolarmente elevata è la concentrazione aminoacidemica del sangue capillare. Sussiste anche qui una differenza V-A positiva.

Dopo 30' dal carico: aumento rilevante dell'aminoacidemia arteriosa che supera ora la venosa, ed in minor misura della capillare. Al 60' ulteriore aumento dell'aminoacidemia arteriosa ed ancor più della venosa (differenza V-A positiva), mentre la capillare permane invariata. Dopo 90' l'a. arteriosa diminuisce e così pure, ma lievemente, la capillare mentre la venosa subisce ulteriormente incremento.

Non è dimostrabile in questo caso il verificarsi dell'ipoaminoacidemia postiperaminoacidemica; il comportamento è inoltre caratterizzato in una prima fase dalla netta preponderanza dell'a. arteriosa, a cui una seconda con inversione della differenza V-A.

10° — *Be. Ma.*, anni 31. Atrofia subacuta.

Bilirubinemia: mmg. 11,5 R.D.D. - Prova del galattosio: + + +.
glicocola: gr. 3,8 endovena.

	ARTERIA mmg. %	VENA mmg. %	CAPILLARE mmg. %
a digiuno . . .	7,4	7,9	8,5
dopo 30' . . .	—	9,3	11,0
» 60' . . .	13,1	10,4	12,7
» 90' . . .	10,0	11,7	13,1
» 120' . . .	11,6	10,9	12,5

Manca a digiuno il reperto di un'iperaminoacidemia spiccata. La differenza V-A è positiva e l'aminoacidemia capillare è la più elevata. Dopo 30' aumento delle concentrazioni aminoacidemiche, particolarmente della capillare. Al 60' l'a. arteriosa è notevolmente aumentata (quasi il doppio dell'a. corrispondente a digiuno!) e supera tanto la venosa che la capillare, avendosi, come nel caso precedente inversione della differenza V-A. Dopo 90' diminuzione dell'a. arteriosa, aumento invece della capillare e soprattutto della venosa, con nuova inversione della differenza V-A. In corrispondenza del 120' aumento dell'arteriosa, diminuzione della venosa e della capillare: l'orientamento degli scambi è nuovamente dal sangue affluente (organi centrali) verso i tessuti periferici.

11° — *Sf. Ul.*, anni 44. Ittero catarrale.

Bilirubinemia: mmg. 3,7 R.D.D. - Prova del galattosio: + — —.
glicocola: gr. 2,8 endovena.

	ARTERIA mmg. %	VENA mmg. %	CAPILLARE mmg. %
a digiuno . . .	6,9	8,6	8,6
dopo 30' . . .	9,3	9,8	10,8
» 60' . . .	—	9,6	11,4
» 90' . . .	8,3	8,5	10,2
» 120' . . .	—	8,4	9,7

Reperto che si differenzia dai normali essenzialmente per la mancanza di un'ipoaminoacidemia postiperaminoacidemica. Poco marcata pure in tutti i prelievi effettuati dopo l'iniezione di glicocola la differenza aminoacidemica V-A.

* * *

È parso opportuno, al fine dell'acquisizione di dati atti a porre in evidenza l'eventuale intervento di momenti centrali a condizionare il comportamento dell'equilibrio aminoacidemico e le modalità del suo ristabilirsi dopo carico di aminoacidi, di cimentare la risposta del paziente ad un ca-

rico perorale, facendo ricorso, come già si è accennato, alla somministrazione di un pasto di gelatina commerciale. La stessa, come è noto, contiene all'incirca il 18 % di azoto di cui almeno il 90 % in forma di azoto aminico, con preponderanza assoluta della glicocola e con contenuto discretamente elevato di ossiprolina, alanina, arginina e leucina.

12° — *Ga. St.*, anni 39, normale.

gelatina: gr. 50 *per os*.

	ARTERIA mmg. %	VENA mmg. %	CAPILLARE mmg. %
a digiuno . . .	8,3	8,3	9,1
dopo 30' . . .	10,8	9,5	10,8
» 60' . . .	11,6	10,4	12,0
» 120' . . .	11,3	12,0	13,5
» 180' . . .	9,5	10,2	10,8

A digiuno aminoacidemia venosa eguale all'arteriosa, a. capillare superiore ad entrambe. Dopo 30' aumento sensibile dei valori aminoacidemici ed in particolare dell'arterioso, in modo da istituirsi una differenza V-A negativa. Ulteriore incremento dell'a. arteriosa dopo 60'; sensibile pure l'aumento della a. capillare e della venosa.

Il prelievo eseguito dopo 2 ore fa rilevare: lieve diminuzione dell'a. arteriosa e notevole aumento della venosa che supera ora la prima, in modo da stabilirsi positività della differenza V-A. Notevole pure l'aumento della capillare. Al termine della 3^a ora i valori aminoacidemici risultano ancora alquanto più elevati in confronto a quelli di partenza.

13° — *Br. Ne.*, anni 28, normale.

gelatina: gr. 50 *per os*.

	ARTERIA mmg. %	VENA mmg. %	CAPILLARE mmg. %
a digiuno . . .	8,9	9,1	11,6
dopo 30' . . .	12,1	11,6	12,7
» 60' . . .	12,3	11,6	14,0
» 120' . . .	11,3	11,8	14,3
» 180' . . .	—	11,1	14,0

A digiuno la differenza V-A è minima ma positiva. Dopo 30' aumento di tutti i valori aminoacidemici ed in particolare dell'a. arteriosa, che giunge ora a superare la venosa; tale comportamento si mantiene pure dopo trascorsa un'ora, quando si rileva come reperto più saliente un notevole aumento dell'a. capillare. Al 120' diminuzione dell'a. arteriosa, ulteriore lieve incremento della venosa — che supera ora l'arteriosa — e della capillare. Dopo 180' diminuzione di tutti i valori aminoacidemici, che risultano però ancora superiori ai valori di partenza.

14° — *Be. Ma.*, anni 56, normale.

gelatina *per os*: gr. 50.

	ARTERIA mmg. %	VENA mmg. %	CAPILLARE mmg. %
a digiuno . . .	7,9	8,0	8,7
dopo 30' . . .	10,2	9,4	10,6
» 60' . . .	11,6	10,8	14,1
» 120' . . .	10,6	12,1	14,8
» 180' . . .	9,1	10,4	12,6

Il comportamento è sovrapponibile a quello rilevato nel caso precedente.

15° — *Mo. Pa.*, anni 21. Ittero catarrale.

Bilirubinemia: mmg. 2,6 % R.D.D.

gelatina: gr. 50 *per os*.

	ARTERIA mmg. %	VENA mmg. %	CAPILLARE mmg. %
a digiuno . . .	7,6	7,8	9,4
dopo 30' . . .	9,7	8,4	11,0
» 60' . . .	10,4	9,8	13,1
» 120' . . .	9,2	10,4	13,6
» 180' . . .	8,6	9,8	11,9

Anche in questo paziente l'andamento della curva non si discosta da quello osservato nei casi precedenti.

* * *

L'analisi del comportamento rilevato nei diversi casi ci permette di individuare una fenomenologia che si presenta in complesso abbastanza uniforme, le variazioni risultando in dipendenza essenzialmente della differente modalità di somministrazione del carico di aminoacidi.

Intanto, per quel che concerne l'*aminoacidemia a digiuno* notiamo in tutti i pazienti, all'infuori del caso 1°, una preponderanza dell'aminoacidemia venosa sull'arteriosa: l'eccedenza è in qualche caso minima, e fino ad un certo punto riconducibile alle possibilità di errore, nella maggioranza delle osservazioni tuttavia sensibile. Tale eccedenza risulta pari in media (media aritmetica delle 15 osservazioni) a + mmg. 0,65 % in favore del sangue venoso, valore che concorda da vicino con quelli comunicati da MASSIMELLO e PESCARONA e da GAMBIGLIANI-ZOCCOLI e FEDI. Reperto assolutamente costante è poi la preponderanza del-

l'aminoacidemia capillare non soltanto in confronto all'arteriosa ma anche alla venosa: lo scarto è in questo caso ancor più sensibile, risultando pari precisamente a + mmg. 1,07 in confronto alla venosa ed a + mmg. 1,72 in confronto all'arteriosa: in due casi, senza che peraltro sia risultato un chiaro parallelismo fra entità dell'aminoacidemia e preponderanza dell'a. capillare, essendosi rilevati plusvalori capillari di + mm. 2,6 e 2,5. Come primo dato abbiamo adunque un complesso di constatazioni le quali possono essere riassunte nel senso che le concentrazioni in N aminico del sangue venoso, capillare ed arterioso non sono equivalenti; poichè sussiste fisiologicamente, e cioè anche all'infuori di condizioni morbose determinate, come nel decorso di affezioni epatiche, un'aminoacidemia capillare più elevata della venosa e la venosa superiore all'arteriosa. Potrebbe dirsi anzi che l'a. venosa rappresenti un valore medio fra la capillare e l'arteriosa.

Non è senza importanza, soprattutto nei riguardi del significato delle variazioni aminoacidemiche da carico, stabilire subito od almeno cercare di individuare le cause ed il determinismo dell'eccedenza di aminoacidi riscontrata nel sangue capillare digià a digiuno. Poichè il reperto si presenta con regolarità in tutti i casi presi in esame può escludersi che esso sia in rapporto con circostanze puramente fortuite; e se nei riguardi dell'iperaminoacidemia venosa in confronto all'arteriosa può ammettersi senz'altro che il riscontro sia legato all'orientamento di gran lunga più frequente dai tessuti → al sangue refluo degli scambi emotissurali di N aminico (a digiuno), nel caso del sangue capillare si presentano come più verosimili le seguenti possibilità: l'aumentata concentrazione aminoacidemica capillare è in rapporto con un effettivo processo di concentrazione — generico o limitato agli aminoacidi — che subisce il sangue durante la sua permanenza nel letto capillare; ovvero con modificazioni cui vada incontro il sangue capillare semplicemente per le manovre di prelievo del sangue stesso. Modificazioni determinate sostanzialmente dal fatto che, in seguito alla puntura della cute ed all'espressione della parte esercitata onde ottenere la fuoriuscita di qualche goccia di sangue, liquido interstiziale dei tessuti possa in maggiore o minor misura mescersi con il sangue defluente: di guisa che il cosiddetto sangue capillare rappresenti in effetto una mescolanza di sangue e di umore interstiziale dei tessuti.

Ma il reperto a digiuno di un'aminoacidemia venosa costantemente o quasi costantemente superiore all'arteriosa ci sembra tale da permetterci di escludere senz'altro la possibilità che l'eccesso di concentrazione capillare sia unicamente in rapporto con la commistione al sangue di liquido dei tessuti particolarmente ricco di N aminico; ed altri dati di fatto che poco

o nulla si accordano con tale interpretazione potranno essere desunti in base alle modificazioni aminoacidemiche verificatesi durante il carico.

Resta adunque come più probabile l'interpretazione prima accennata, che cioè il sangue capillare di per stesso sia effettivamente più ricco di N aminico: in qual misura il cointervento di svariati fattori — rallentamento del circolo nel letto capillare, modalità ed orientamento degli scambi di liquido, differente distribuzione nei vasi capillari della componente liquida e di quella corpuscolata, etc. — possa eventualmente partecipare a condizionare il reperto, si vedrà in seguito.

a) *curve da carico endovenoso di glicocola.* — Nei riguardi delle stesse l'analisi del loro andamento nei singoli casi permette di delineare una curva tipo che si ripete con relativa uniformità nei singoli normali e che può pertanto essere considerata alla stregua di risposta fisiologica al carico endovenoso di glicocola.

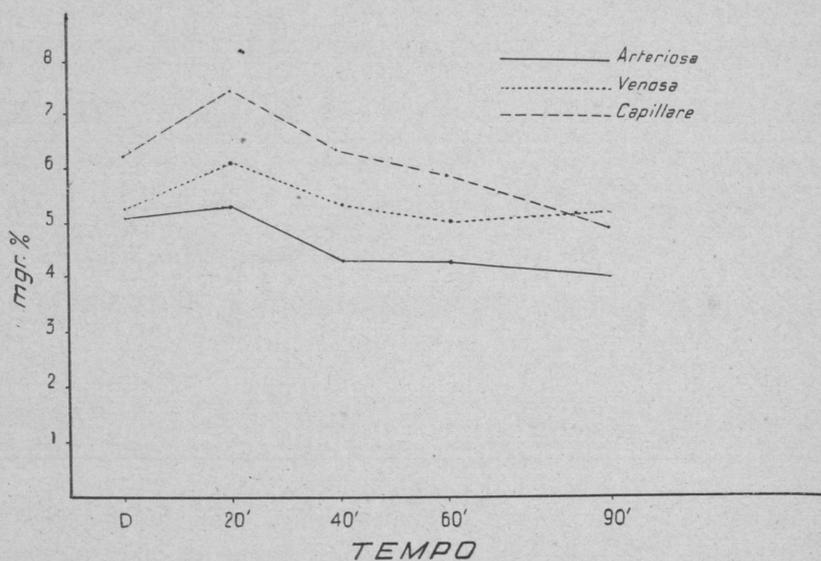


FIG. 1.

Rappresentazione grafica della curva (caso 2°).

Vale a dire in immediata connessione con l'introduzione endovena della soluzione di glicocola si verifica un innalzamento rapido dei valori aminoacidemici del sangue arterioso, capillare e venoso con il reparto, affatto caratteristico in tutti i casi, che l'aminoacidemia capillare subisce un incremento in genere sensibilmente superiore a quello della venosa e della capillare. L'aumento dei valori aminoacidemici è rilevabile in ogni caso già in corrispondenza del prelievo effettuato dopo 20' o rispettivamente 30' dall'introduzione e si mantiene nei diversi casi fino al prelievo eseguito al 40' od al 60'. Durante il periodo di iperaminoacidemia si rende pertanto più marcata l'eccedenza dell'aminoacidemia capillare già rilevata a digiuno; si rileva inoltre che l'iperaminoacidemia capillare perdura nella generalità dei casi più a lungo delle iperaminoacidemia arteriosa e venosa.

Alla fase di incremento segue, per lo più — a quanto può desumersi dalle modalità temporali di prelievo del sangue — senza un periodo di mantenimento della concentrazione aminoacidemica al livello massimo, traducibile in un plateau della curva, una fase di diminuzione che conduce in quasi tutti i casi a valori ipoaminoacidemici rispetto alle cifre di partenza. L'ipoaminoacidemia post-iperaminoacidemica si è dimostrata di diversa entità nei singoli casi, talora appena accennata, in qualche caso (2°, 4°) relativamente notevole. Infine alla fase di ipoaminoacidemia susseguono in genere reperti che tendono a ristabilire i valori di partenza.

A proposito del comportamento reciproco delle singole curve, arteriosa, capillare e venosa è interessante notare come non si verificchino generalmente decussazioni nelle curve, mantenendosi come reperto costante l'aminoacidemia capillare più o meno sensibilmente superiore alla venosa ed all'arteriosa.

A proposito dell'entità dell'incremento dell'aminoacidemia in confronto ai valori di partenza per effetto del carico endovenoso di glicocola rileviamo come lo stesso sia piuttosto modesto: teoricamente assumendo come quantità totale media di sangue $1/13$ del peso corporeo e tenuto conto che per la composizione della glicocola il suo contenuto percentuale in N corrisponde a circa il 18,7 %, l'incremento percentuale teorico dell'N aminico dovrebbe essere pari a + mmg. 7,5 %, mentre in realtà lo stesso risulta assai minore, anche nei prelievi effettuati a distanza relativamente breve dall'introduzione del carico. È d'uopo adunque ammettere che un'aliquota notevole della glicocola introdotta venga rapidamente allontanata dal circolo.

In confronto ai normali il comportamento degli epatopazienti presi in esame, prescindendo da reperti di per se non molto significativi perchè isolati, presenta taluni aspetti particolari che non appaiono privi di interesse. Per quanto concerne i valori a digiuno è da notare come anche negli epatopazienti la differenza aminoacidemica V - A sia positiva, in altre parole è più o meno eccedente l'aminoacidemia venosa; tanto nei confronti di questa che, a maggior ragione, dell'arteriosa risultando comunque anche qui più elevata la capillare. È prevalente, come nei normali, a digiuno la polarità dai tessuti periferici al sangue defluente degli scambi emotissurali di N aminico. Ma, a differenza dei normali, rileviamo come ad un certo intervallo della curva (nel caso IX al 30', nel X al 60') la concentrazione aminoacidemica arteriosa risulti sensibilmente superiore alla venosa, in guisa da verificarsi decussazione delle curve relative: espressione, molto verosimilmente, di liberazione e di immissione in circolo di aminoacidi da distretti vascolari situati a monte del segmento di arto da cui è stato prelevato il sangue arterioso, vale a dire da organi centrali. Tale modo di intendere il fenomeno appare tanto più probabile in quanto in uno dei casi l'aminoacidemia arteriosa risulta superiore alla stessa capillare, mentre nell'altro i valori relativi risultano assai vicini. Nel caso XI, per la mancanza del reperto arterioso al 60' non è possibile affermare se si verifichi o meno la decussazione: comunque anche qui è possibile rilevare come l'eccedenza venosa e capillare in confronto all'arteriosa sia assai lieve e tenda anzi, nel prelievo effettuato al 90', ad annullarsi.

Un'ulteriore e notevole differenza di comportamento fra normali ed epatopazienti è riconoscibile nell'andamento delle curve che appaiono tutte protratte in confronto a quelle dei soggetti di controllo, lo stato di iperaminoacidemia perdurando globalmente assai più a lungo e non giungendosi in nessuno dei casi ad una condizione di ipoaminoacidemia postiperaminoacidemica.

b) curve da carico orale di gelatina. — Le curve da carico orale hanno dimostrato tanto nei 3 normali presi in esame come nell'unico epatopaziente una uniformità notevole ed un comportamento altamente caratteristico.

Intanto è possibile rendersi subito conto del fatto come malgrado l'entità di gran lunga maggiore del carico orale — la comune gelatina del commercio presenta, per quel che riguarda la sua composizione centesi-

male (cfr.: HOFFMEISTER, CHITTENDEN, RICHARD e GIES, etc.) un contenuto medio di N di circa il 18 %, del quale almeno il 90 % (Dakin) è in forma di N aminico; di guisa che il carico effettivo di N aminico riesce pari a gr. 8,1, in confronto a gr. 0,38-0,76 di azoto contenuto in 2-4 gr. di glicocolle introdotti con il carico endovenoso — le variazioni, nel senso dell'aumento, dell'aminoacidemia siano risultate limitate o comunque non proporzionalmente superiori a quelle determinate dal carico endovenoso.

È d'uopo adunque di ricorrere al concetto dell'intervento di momenti — la cui azione si espliciti nel tragitto: parete del tubo digerente — fegato-polmoni-sangue dell'atrio sinistro del cuore — capaci di allontanare dal sangue affluente al segmento di arto da cui è prelevato il sangue un'aliquota importante degli aminoacidi derivanti dalla scissione della gelatina; a meno che si preferisca pensare che una parte più o meno notevole del materiale ingerito sfugga alla digestione e quindi all'assorbimento e venga eliminato come tale, ovvero entri immediatamente in gioco l'emunione renale. Possibilità, in specie la prima, che appaiono poco persuasive, ma delle quali comunque conviene di tener conto.

Una certa importanza deve invece spettare — oltre al già ricordato intervento di organi aminopessici centrali — alla minore rapidità con cui si verifica l'entrata in circolo degli aminoacidi, che debbono essere prima, ad opera degli enzimi peptici e triptici, liberati dal complesso molecolare proteico e quindi gradualmente assorbiti: relativa lentezza di assorbimento che si rende manifesta d'altro canto nel decorso generalmente più protratto della curva da carico orale in confronto a quella da carico endovenoso.

L'andamento delle curve da carico orale risulta in complesso caratterizzate, oltre che dal decorso come si è detto globalmente protratto, da una fase ascendente che raggiunge i valori più elevati ad intervalli differenti a seconda che si tratti della curva arteriosa, rispettivamente capillare e venosa. La curva arteriosa tocca il suo apice nel prelievo eseguito ad un'ora dall'ingestione, per scendere a valori progressivamente più bassi nei prelievi successivi. In nessuno dei pazienti è stata rilevata una ipaminoacidemia arteriosa postiperaminoacidemica.

La curva capillare tocca il vertice nel prelievo eseguito dopo 2 ore; subentra quindi una fase di decrescenza che non giunge in nessuno dei casi, anche in corrispondenza del prelievo effettuato a 3 ore di distanza dal carico, a valori inferiori in confronto a quelli di partenza. La curva venosa infine ha un comportamento fondamentalmente concordante con la capillare.

Per quanto riguarda i rapporti reciproci fra l'andamento delle tre curve di ogni singolo caso notiamo come reperto costante:

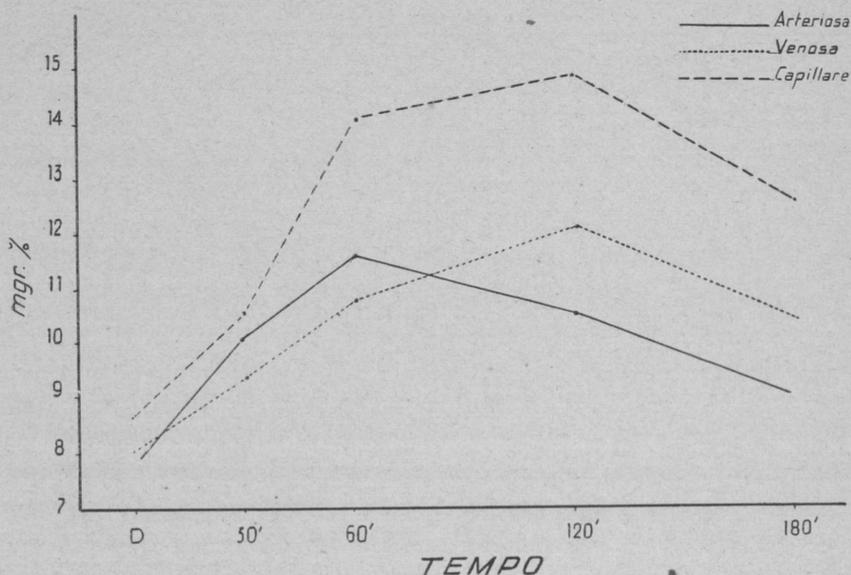


FIG. 2.

Rappresentazione grafica della curva (caso 14°)

Vale a dire la curva capillare si mantiene per l'intero suo decorso a valori anche sensibilmente superiori a quelli delle curve arteriosa e venosa, il distacco massimo fra la prima e le due altre verificandosi in corrispondenza della II° ora dall'ingestione e risultando generalmente cospicuo per tutta la durata della fase discendente della curva. In nessun caso ed in nessun intervallo si è verificata decussazione della curva capillare per opera della venosa e dell'arteriosa.

Di notevole interesse riesce l'analisi del comportamento reciproco delle curve arteriosa e venosa di ogni singolo caso. Nel prelievo eseguito a digiuno si è rilevato regolarmente concentrazioni aminoacidemiche arteriose inferiori od eguali alle venose; al 30, invece la arteriosa è risultata sempre e talora anche in misura sensibile — relativamente all'abituale latitudine di variazione dei valori di N aminico — superiore alla venosa, in modo da costituirsi una prima decussazione delle curve rispettive. L'eccesso di N aminico nel sangue arterioso si rende ancor più manifesto, o comunque persiste, nel prelievo effettuato ad un'ora dall'ingestione, mentre

dopo trascorse due ore il comportamento risulta opposto: l'aminoacidemia venosa è ora nettamente più alta dell'arteriosa e nella rappresentazione grafica ha luogo una seconda decussazione delle curve. Nell'ultimo prelievo infine, eseguito dopo 3 ore, l'eccedenza dell'aminoacidemia venosa si rende in genere più marcata; degno di nota, come già si è detto, che l'aminoacidemia capillare non appare in nessun intervallo superata e neppure eguagliata dai valori arteriosi o venosi. Da notare ancora che comparativamente ai tre normali presi in esame il comportamento delle curve aminoacidemiche nel paziente affetto da ittero catarrale non ha presentato anomalie o peculiarità apprezzabili, nè per quel che riguarda il modo di decorrere di ogni singola curva, nè i rapporti reciproci fra le curve arteriosa, capillare e venosa.

* * *

Analizzato così sommariamente il comportamento che abbiamo rilevato nei nostri pazienti — comportamento che per l'uniformità dei reperti potrebbe considerarsi come risposta fisiologica dell'organismo al carico perorale di aminoacidi, non è privo di interesse di ricercare quale sia l'interpretazione più soddisfacente della fenomenologia osservata.

L'incremento iniziale dell'aminoacidemia arteriosa sembra doversi porre a conto, con molta verosimiglianza, del fatto che un'aliquota, sia pure modesta, degli aminoacidi assorbiti riesce a superare la barriera — che possiamo considerare limitata provvisoriamente al fegato — che di norma si oppone in tutto od in parte all'entrata degli aminoacidi di provenienza esogena nel sangue del circolo generale; l'aumento, dapprima in genere modesto, quindi via via più marcato dell'aminoacidemia capillare potendosi intendere quale espressione di concentrazione o di pessi dell'N aminico nel letto vasale periferico, mentre infine il riscontro di un'iperaminoacidemia venosa sta con tutta verosimiglianza a significare che il sovrappiù di aminoacidi apportato con il sangue affluente e non integralmente jugulato nei vasi della periferia si estrinseca infine nel sangue venoso refluo.

Può prendersi anche qui in considerazione la possibilità, come da qualche A. è stato affermato nei riguardi dell'iperglicemia da carico, che l'incremento dell'N aminico arterioso non sia determinato in realtà dall'aliquota degli aminoacidi del carico che ha superato la barriera: parete intestinale — sangue arterioso, ma da aminoacidi che si liberino dalla compagine stessa di taluni visceri con meccanismo di mobilitazione riflessa — per quel che riguarda il fegato è ben nota e documentata anche istologicamente la presenza di complessi proteici cumulati come « riserve »

—, a rendere anche più accettabile tale possibilità concorrendo il reperto di un aumento dell'aminoacidemia arteriosa già dopo trascorso un periodo di tempo relativamente breve (mezz'ora e probabilmente anche meno) in confronto alla modalità di somministrazione.

L'aumento dell'aminoacidemia capillare, che è di riscontro costante in tutto l'andamento delle curve, può a sua volta essere in rapporto con diversi fattori determinanti e perciò riconoscere un significato assai più complesso di quanto non appaia a prima vista. Prescindendo dall'eventualità che esso sia determinato unicamente alla commistione, al momento del prelievo, e per le manovre del prelievo, con succo di tessuti particolarmente ricco in N aminico — è questa del resto una possibilità che non fa che spostare al liquido interstiziale dei tessuti i reperti in discussione nei riguardi del sangue capillare —, i momenti determinanti dell'incremento possono fondamentalmente ricondursi alla possibilità che si verifichi nel letto capillare un reale processo di concentrazione dell'N aminico, ovvero che dai tessuti della periferia ed in particolare dai muscoli, di cui è ben documentato il potere aminopessico, si riversino nel sangue capillare aminoacidi prima più o meno labilmente ancorati nella compagine del muscolo ed in genere dei tessuti. Nel qual caso la scarica periferica di aminoacidi determinata dal carico potrebbe riconoscere, significato analogo all'eventuale liberazione degli stessi dal fegato o da altri visceri situati a monte del circolo generale, ed a cui già si è accennato come possibilità ipotetica a proposito dell'iperaminoacidemia arteriosa da carico. È un'interpretazione che può essere presa in esame ma che dal punto di vista teorico — vedi le obiezioni opposte al concetto analogo nei confronti dell'iperglicemia da carico intesa come espressione di mobilitazione di glucosio preesistente nel fegato o derivante da idrolisi di glicogeno — non riesce facilmente inquadrabile con l'abituale interpretazione teleologica dei processi del ricambio; senza tener conto del fatto che durante un periodo almeno, e non di breve durata, dell'iperaminoacidemia capillare è reperto costante quello già notato di un'iperaminoacidemia arteriosa di grado maggiore della venosa corrispondente.

Accertata la realtà del fenomeno aminopessi capillare restano a considerare le modalità con cui questa possa verificarsi. Come interpretazione più semplice si prospetta senz'alto la possibilità che l'aumento della concentrazione capillare stia in rapporto causale con un aumento generico della concentrazione del sangue capillare, ipoteticamente per aumentata trasudazione di liquido solvente attraverso la barriera endoteliale: nel qual caso l'aumento di concentrazione dovrebbe o potrebbe comunque interessare altri metaboliti all'infuori degli aminoacidi. È una possibilità che merita di essere presa in considerazione ma che è difficilmente

vagliabile al controllo sperimentale e di cui non riesce neppure chiaro il determinismo ed il significato biologico. Più persuasivo riesce di pensare che l'eccedenza della concentrazione aminoacidemica capillare costituisca in fondo la risultante di processi differenti e di natura svariata ma comunque tutti inquadrabili nell'ambito degli scambi emotissurali — eventualmente favoriti da modificazioni nella quota di ripartizione plasma-globuli, con eccedenza del contenuto in aminoacidi della parte corpuscolata (cfr.: FOLIN e BERGLUND, HÄUSLER, LARIZZA, COSTANTINO; GHERARDINI e D'IGNAZIO) — e stanti in complesso a testimoniare della prevalenza, in una fase determinata della curva aminoacidemica, di un orientamento degli scambi emotissurali nel senso : sangue → tessuti; sotto il punto di vista dell'economia generale dell'organismo l'orientamento in questione potendosi considerare come diretto allo scopo di allontanare dal circolo con rapidità e come risposta equilibratrice immediata l'eccesso di N aminico proveniente dalla scissione e dall'assorbimento del carico proteico. E che si tratti, almeno in parte, più che di un allontanamento definitivo, di un processo di ancoraggio transitorio, risulta molto verosimile dal comportamento rilevato nella seconda fase delle curve, in particolare dalla constatazione di una successiva iperaminoacidemia venosa più elevata dell'arteriosa, con decussazione delle curve relative: quindi inversione nella polarità degli scambi nel senso ora di afflusso di aminoacidi dai tessuti al sangue defluente e per mezzo di questo al circolo generale e con ogni probabilità agli organi in cui ha luogo l'elaborazione metabolica definitiva degli aminoacidi del carico o di una loro aliquota.

* * *

L'esame comparativo del comportamento delle curve da introduzione endovenosa — nelle quali il carico giunge direttamente in circolo — e delle curve da ingestione — in cui gli aminoacidi derivanti dalla scissione della gelatina debbono prima attraversare un complesso di apparati organici di notevole importanza metabolica (parete intestinale, fegato, polmoni) — è forse in grado di fornire qualche indizio non privo di interesse nei riguardi della possibilità di un intervento degli apparati in questione a condizionare particolari modalità di decorso delle curve stesse. Come già si è rilevato l'entità del carico è ben differente nell'uno e nell'altro caso, ma la differenza stessa, ovviamente imposta dalle rispettive modalità di introduzione, può per suo conto offrire spunto a considerazioni non prive di interesse.

In primo luogo per quel che concerne l'entità dell'incremento dell'aminoacidemia in confronto alla diversità notevole nei due casi dell'entità

del carico. In confronto all'aumento dell'aminoacidemia da carico endovena l'aumento analogo da carico perorale risulta discretamente più elevato ma, come già si è detto, non in misura adeguata all'eccedenza di gran lunga preponderante del carico perorale in confronto a quello endovena. Altra modalità, di ordine cronologico questa, che caratterizza la risposta al carico perorale in confronto a quello endovenoso è individuabile nella differenza degli intervalli in cui l'aminoacidemia raggiunge i valori più elevati: verso il 30' in media dall'iniezione della glicocola — o più esattamente in occasione del primo prelievo effettuato dopo l'iniezione, l'elevazione iperaminoacidemica massima verificandosi molto verosimilmente già nell'intervallo precedente al I° prelievo od immediatamente dopo l'introduzione —, costantemente dopo due ore nel caso della somministrazione orale.

Tanto l'una che l'altra peculiarità nel modo di decorrere della risposta al carico vanno con ogni verosimiglianza riferite da un lato alla maggior lentezza dell'assorbimento nel caso del carico orale — per quanto l'assorbimento degli aminoacidi da parte dell'intestino possa effettuarsi, a quanto sembra, in tempo relativamente breve, non trattandosi di un semplice processo di diffusione (HÖBER e HÖBER) —, di guisa che il carico stesso giunge in circolo distribuito in un intervallo di tempo assai più esteso che nel caso dell'introduzione endovenosa; e d'altro canto, soprattutto per quel che riguarda la minor entità relativa dell'incremento da carico *per os*, al già ricordato intervento di organi capaci di esplicare un'immediata funzione aminofissatrice.

Gli organi in questione possono individuarsi più precisamente nella parete intestinale stessa, nel fegato e nel polmone: e la loro modalità di intervento può interpretarsi sia come semplice fissazione temporanea degli aminoacidi, che come immediata entrata in gioco della funzione desaminatrice e genericamente metabolica. Una particolare attitudine aminopessica della parte intestinale non è stata finora dimostrata ed anche la sua capacità di desaminazione, anche se realmente sussiste, (cfr. LONDON, DUBINSKY, WASSELEWSKAJA e PROCHOROWA) non sembra tale da poter influire in modo sensibile sulla regolazione generale dell'aminoacidemia. Nei riguardi del tessuto polmonare anche di recente BINET e BARGETON ne hanno posto in evidenza [con esperimenti di circolazione artificiale nel polmone isolato di rana] la facoltà desaminante ed ammoniogenetica, in specie nei riguardi dell'alanina: si tratta comunque di reperti che se non mancano di valore dimostrativo non paiono certamente di tale portata da far recedere in seconda linea l'importanza di altri organi, e in specie del fegato e del rene. E prescindendo dall'intervento renale, che al riguardo non può essere preso in considerazione, basti ricordare, per quel che concerne il fegato, che in quest'organo si è classicamente individuata la sede della funzione desa-

minante ed ureogenetica, sede preminente anche se non esclusiva in base alle risultanze sperimentali moderne: fra le constatazioni sperimentali più recenti che maggiori addentellati presentano con le nostre ricerche ci limitiamo a citare quelle di: KITAMURA, che ha studiato in conigli le modificazioni dell'aminoacidemia e dell'aminoacidocolia in seguito ad iniezioni endovenose di glicocola, d'alanina, dl-serina, acido glutammico, l-tirosina: a fegato indenne aminoacidocolia scarsa e che si modifica di poco in seguito al carico, in caso di danno epatico (cloroformio) concentrazioni più elevate nella bile e soprattutto aminoaciduria intensa, tanto che il quoziente $\frac{N \text{ aminico}}{N \text{ totale}}$ subisce un aumento notevole, di BOLTON e WRIGHT che effettuano il dosaggio dell'N aminico nel sangue carotideo, della curva inferiore, della v. mesenterica superiore, della v. epatica e della linfa: in tutti i vasi gli AA. rilevano quantità di N aminico minori quando gli stessi si trovino in distretti circolatori il cui sangue abbia già attraversato il fegato, di KESZTYŰS e MARTING gli aminoacidi che normalmente non esplicano influenza notevole sulla glicemia (come, secondo gli AA, l'arginina, la cistina e la tirosina) riescono tali poichè vengono rapidamente demoliti dal fegato: infatti nel cane con fistola di Eck hanno azione iperglicemizzante, di STÖHR che a distanza di 6 ore dal carico di aminoacidi glicoplastici in ratti digiunanti trova aumento sensibile del glicogeno epatico, con scarse o nulle variazioni del glicogeno muscolare, di DIRR e STREHLE e di DIRR, secondo i quali l'arginina iniettata endovena o somministrata *per os* subisce, molto verosimilmente nel fegato, una sintesi in proteina serica assai ricca di arginina — per legame a proteine già esistenti o per formazione di poliarginide autonomo — che dopo un più o meno breve periodo di « Speicherung » ritorna almeno in parte in circolo.

Le costatazioni sperimentali che abbiamo sommariamente riassunto — sarebbe troppo lungo ricordare qui le classiche e fondamentali ricerche di AA. antecedenti — pongono adunque in chiara evidenza l'importanza dell'intervento del fegato nel metabolismo degli aminoacidi, anche se più non si debba ritenere il vecchio concetto che riconosceva nel viscere la sede unica ed esclusiva dei processi di desaminazione: vedremo in seguito come la compartecipazione di altri apparati organici al mantenimento dell'equilibrio aminoacidemico meglio si inquadri nell'economia generale dell'organismo.

Altro reperto peculiare che abbiamo rilevato nei pazienti sottoposti a carico *per os* in confronto a quelli trattati con iniezione endovenosa è da individuarsi nel comportamento relativo delle curve arteriose e venose che nei primi hanno mostrato le caratteristiche decussazioni, mentre nei

secondi le stesse hanno fatto difetto totalmente nella grande maggioranza dei casi o sono state minime. Parrebbe non illogico riferire senz'altro la diversità di comportamento al fatto che in un caso il carico di aminoacidi ha dovuto attraversare il fegato prima di riversarsi nel circolo generale, non invece nella modalità di introduzione diretta in circolo: la iperaminoacidemia arteriosa relativa potendosi allora interpretare quale espressione del giungere nel circolo generale, attraverso il sangue della v. epatica, di aminoacidi liberatisi, con il meccanismo più volte ricordato, dalla compagine stessa del viscere. E la seconda decussazione, quella che ristabilisce la preponderanza del sangue venoso sull'arterioso, esprimerebbe a sua volta il capovolgimento dell'orientamento degli scambi, dai tessuti periferici al sangue defluente e per mezzo di questo verso gli organi centrali di desaminazione e genericamente di metabolizzazione.

È una possibilità interpretativa che merita di essere tenuta presente anche per l'intervallo precoce di tempo in cui si è verificata la decussazione; i risultati notati non sono comunque di natura tale da permetterci una scelta definitiva fra possibilità in questione e l'altra, che cioè l'iperaminoacidemia arteriosa sia determinata dalla circostanza che gli organi aminofissatori situati fra sede di assorbimento e sangue del circolo generale non siano in grado di jugulare completamente l'eccedenza di N aminico del carico, una quota parte riuscendo a superare la barriera o le barriere che normalmente si oppongono ad un'immediata penetrazione in circolo degli aminoacidi alimentari. È facile rendersi conto comunque del fatto che si tratta di questione riguardante unicamente la sede di origine degli aminoacidi rilevabili in eccesso nel sangue arterioso: l'orientamento generale degli scambi emotissurali, che varia successivamente nella sua polarità non risulta direttamente posto in questione.

La differenza di comportamento notata in caso di introduzione parenterale — assenza di iperaminoacidemia arteriosa in confronto alla venosa — appare ad ogni modo facilmente spiegabile nell'una e nell'altra eventualità: per l'entità di gran lunga inferiore del carico al fegato attraverso il sangue del circolo generale nel quale si è uniformemente distribuito — la sua attitudine ad agire come eventuale stimolo aminomobilizzatore negli organi centrali deve ridursi a poco od a nulla, mentre d'altro canto manca naturalmente la possibilità — prescindendo dalla mobilizzazione di N aminico preesistente nel fegato — di un arricchimento di aminoacidi da parte del sangue in corrispondenza dei territori vascolari situati a monte del circolo generale. Figura quindi, come orientamento assolutamente preponderante, la fenomenologia di immagazzinamento nel letto circolatorio periferico (iperaminoacidemia capillare), con successiva

ma lenta e graduale e probabilmente incompleta restituzione degli amino-centrali di metabolizzazione.

Altra differenza di comportamento rilevata nei pazienti sottoposti a carico *per os* in confronto al carico endovenoso è la mancanza del reperto nei primi di un'ip aminoacidemia (relativamente ai valori di partenza) postiperaminoacidemica. Non è da escludere che il difetto di tale reperto possa essere posto in conto delle modalità cronologiche dei prelievi: vale a dire che protrando oltre alla terza ora dall'ingestione l'esame dell'andamento dell'aminoacidemia sarebbe stato forse possibile colpire un intervallo successivo nel quale le concentrazioni di N aminico del sangue sarebbero riuscite inferiori ai valori di partenza: con tale supposizione concorda anche il reperto che effettivamente in corrispondenza del prelievo eseguito dopo 3 ore si è riscontrata una netta tendenza dell'aminoacidemia alla diminuzione. Ma è parimente verosimile che la differenza nel modo di introduzione del carico sia in grado di esplicare una certa influenza condizionatrice: nel caso dell'introduzione endovenosa con stimolazione brusca, e con eventuale meccanismo di stimolazione farmacologica da parte della sostanza introdotta parenteralmente, che fa difetto nel caso del carico perorale in cui gli aminoacidi assimilati giungono in circolo dopo aver oltrepassato barriere capaci di influenzare più o meno profondamente — l'entità e la natura delle trasformazioni ci sfugge ancora; potrebbe trattarsi ad es. di parziale sintesi a composti più elevati o dell'adsorbimento a micelle proteiche, di cui è nota la generica funzione di «veicolo» — l'attitudine a provocare nell'organismo modificazioni reattive. E non sembra da escludere neppure il possibile intervento di meccanismi regolatori a carattere umorale, la cui azione può essere diversa a seconda che l'entrata degli aminoacidi nel circolo generale abbia luogo con esclusione o meno del fegato: così secondo le già ricordate ricerche di KESZTYÜS e MARTIN nel caso particolare della glicocola l'iperipoglicemia iniziale sarebbe legata ad azione adrenalica (iperadrenalinemia da stimolazione surrenale), mentre l'azione ipoglicemizante successiva risulterebbe specifica e si esplicherebbe sul fegato attraverso una fase di iperinsulinemia. Non è da escludere che come l'iperadrenalinemia dimostra azione aminomobilizzatrice con aumento della differenza aminoacidemica vena-arteria (cfr. a questo proposito: LOPER, DECOURT e LESURE; BENHAMOU e GILLE; MASSIMELLO e PESCARMONA, etc.; ed i risultati, non univoci, di BUFANO, GHERARDINI e D'IGNAZIO, BARGNARESI e POLITZER, OKADA e NAGASHI, etc.), il prevalere successivo della costellazione neuro-insulare sia in grado per proprio conto di favorire l'istituirsi dell'ip aminoacidemia post-iperaminoacidemica.

Come abbiamo accennato nelle pagine precedenti pur non essendosi rilevato nella nostra casistica un comportamento fondamentale diverso nella modalità di decorso delle curve praticate in epatopazienti in confronto ai normali, non hanno tuttavia fatto difetto nelle prime reperti peculiari che meritano qualche chiarimento.

Per quel che riguarda il comportamento delle curve da *carico endovenoso* abbiamo notato negli epatopazienti come primo reperto abnorme il verificarsi ad un determinato intervallo delle curve di una decussazione della c. venosa da parte dell'arteriosa, legata allo stabilirsi di un'iperaminoacidemia arteriosa più elevata della corrispondente venosa ed abbiamo considerato il reperto come verosimile espressione dell'immissione in circolo di N aminico da parte di organi centrali, tale interpretazione trovando per suo conto un valido appoggio nel fatto che nel medesimo intervallo l'aminoacidemia arteriosa è risultata superiore od assai vicina alla capillare. Altra sensibile differenza fra normali ed epatopazienti va individuata nel decorso assai più protratto delle curve e nel costante difetto — nei portatori di affezioni epatiche — di una condizione di ipoaminoacidemia postiperaminoacidemica.

Nell'unico epatopaziente preso in esame con carico orale il comportamento non ha mostrato differenze di rilievo in confronto ai tre normali: va notato comunque che negli stessi non è stato contemporaneamente seguito l'andamento orario dell'aminoaciduria.

La ragione per cui ad un dato momento abbia dovuto verificarsi nei soggetti a parenchima epatico più o meno gravemente leso l'immissione di aminoacidi dal fegato — può ritenersi molto verosimile l'origine epatica dell'eccesso arterioso di N aminico dato che il reperto è stato rilevato unicamente in epatopazienti — non è facilmente individuabile ma è possibile comunque prospettare un'interpretazione che alla luce di acquisizioni ormai consacrate nel campo della fisiopatologia del fegato appare dotata di grande verosimiglianza. Già in una precedente pubblicazione di uno di noi e di M. PESCARMONA si era accennata alla possibilità, dottrinalmente sostenibile in base alle constatazioni di ISAAC e Coll., di FISHER e CUTLER, di BOEHM, JUNKERSDORF, GOTTSCHALK, etc., che un'aliquota parte almeno dell'eliminazione aminoacidurica da carico fosse rappresentata da aminoacidi indipendenti dal carico stesso ma già antecedentemente legati in modo più o meno labile alle cellule epatiche o addirittura derivanti dall'autolisi di citoplasma del fegato: l'una e l'altra evenienza essendo favorite od addirittura provocate nel loro determinismo d'insorgenza dallo stimolo rappresentato dall'affluire in maggior copia all'organo di composti azotati. Prescindendo comunque dal concetto di una vera e propria autolisi di tessuto epatico — reazione patologica che

sembra sproporzionata all'entità dello stimolo — sembra prospettarsi come più persuasiva l'interpretazione accennata: che cioè il transitorio prevalere dell'aminoacidemia arteriosa sia in effetti determinato dalla liberazione dal fegato — particolarmente e patologicamente ipersensibile di fronte a stimolazioni che riuscirebbe infraliminali ad un organo non compromesso nelle sue possibilità di funzione — di aminoacidi preesistenti, vale a dire indipendenti dal carico e già prima trattenuti o fissati nel viscere. Criteri definitivi di discriminazione potrebbero essere forniti dall'analisi qualitativa degli aminoacidi (reperto di ipertirosinemia, etc.), ma già a priori ed in considerazione del comportamento reciproco nei diversi distretti vascolari (arterioso, capillare e venoso) non ci sembra meglio rispondente un'interpretazione diversa.

Il reperto negli stessi epatopazienti di curve sensibilmente più protratte e mancanti di una fase di ipoaminoacidemia reattiva può inquadrarsi altrettanto bene e con le acquisizioni fisiopatologiche generali e quale dato differenziale in confronto ai normali. Abbiamo accennato già in precedenza a che la fase di decremento delle curve vada con ogni verosimiglianza interpretata come espressione della graduale entrata in gioco e del progressivo prevalere dei meccanismi di pesi (e di metabolizzazione?) degli aminoacidi introdotti in circolo, prevalendo probabilmente in un primo tempo l'ancoraggio ubiquitario nei diversi tessuti centrali e periferici, ed in una seconda fase, caratterizzata dalla polarità degli scambi emotissurali: dai tessuti —► al sangue defluente l'immagazzinamento negli organi centrali. Ora se nel primo intervallo, corrispondente alla pesi che potremmo chiamare totalitaria, il comportamento rilevato negli epatopazienti non differisce globalmente dal comportamento normale se non per una maggiore altezza delle cuspidi iperaminoacidemiche, è ovvio che una condizione di minorità sia pure mediocre e transitoria possa tradursi con una deficiente attitudine al compito metabolico che normalmente viene assunto senza ritardo e con risposta tanto adeguata allo stimolo da indurre, non soltanto la normalizzazione, ma addirittura la discesa dei valori aminoacidemici a livelli inferiori a quelli di partenza. Non va escluso naturalmente che fattori periferici possano concorrere al prolungato mantenimento dell'iperaminoacidemia: quale ad es. l'eventuale precedente saturazione, determinato dalla sofferenza epatica stessa, dei serbatoi periferici — è noto ad es. che la capacità di immagazzinamento del tessuto muscolare in N aminico non è illimitata, valutandosi all'incirca a non più del doppio del contenuto minimo o medio — e quindi la minore « disponibilità » degli stessi ad assumere un ulteriore carico, ed eventualmente anche la tendenza alla cessione del materiale accumulato in precedenza e labilmente ritenuto. Sotto tale punto di vista gli.

epatopazienti che all'infuori di condizioni di carico sogliano presentare, prescindendo dai gradi più estremi dell'insufficienza epatica, valori aminoacidemici normali o subnormali (cfr. SCHMIDT, WOLPE, TONIETTI, REICHE, OLIVA e PESCARMONA, GREENE, SANFIFORD e ROSS, GHERARDINI e D'IGNAZIO, etc.) si troverebbero tuttavia in condizioni di iperaminoacidemia « potenziale », vale a dire di più o meno completa saturazione dei serbatoi, centrali e periferici: di guisa che la loro disponibilità, la loro attitudine ad assumere sia pure temporaneamente un ulteriore eccesso di N aminico dovrebbe risultare notevolmente limitata in confronto alla norma e la limitazione estrinsecarsi nella maggiore durata della fase iperaminoacidemica e nell'assenza, eventualmente nel ritardo, dell'istituirsi di una successiva fase di ipoaminoacidemia.

Per quel che riguarda il comportamento dell'unico paziente sottoposto a carico *per os*, e che, come si è detto, non è risultato deviare in misura apprezzabile dal comportamento normale, ci limitiamo ad aggiungere che in difetto di dati riguardanti l'andamento dell'aminoaciduria da carico non siamo autorizzati ad affermare che la fenomenologica rilevata sia senz'altro sovrapponibile alla normale: e ciò tanto più che in base alle ricerche di MANCKE e di OLIVA e PESCARMONA su di una metodica di esplorazione funzionale del fegato mediante carico orale di gelatina, le divergenze più marcate in confronto ai soggetti di controllo sono state rilevate a carico dell'aminoaciduria, le stesse consistendo nel reperto di una più notevole iperaminoaciduria da carico, nella maggior durata della stessa e nel difetto di riscontro di successiva eliminazione di urina a concentrazione in N aminico minore della aminoaciduria antecarico. Un criterio di analogia ci induce a ritenere possibile o probabile che anche nell'epatopazienti oggetto dell'osservazione attuale si sia verificato un comportamento orinario sovrapponibile a quello da noi descritto antecedentemente e ci impone quindi un'assoluta riserva sulla possibilità di considerare del tutto normale il comportamento rilevato nel paziente in questione.

Stabilito il concetto dell'aminopessi periferica si presenta ovviamente il quesito se la percentuale di N aminico trattenuta nei tessuti periferici ed in particolare nella cute e nei muscoli durante la prima fase della curva iperaminoacidemica da carico venga in prosieguo di tempo restituita totalmente al sangue refluo per essere avviata agli organi centrali di metabolizzazione e se invece una parte più o meno importante venga direttamente instradata verso il ricambio proprio di tali tessuti. Nei riguardi dei muscoli non mancano reperti sperimentali che rendono assai verosimile se non addirittura documentano il concetto dell'utilizzazione diretta, in situ, degli aminoacidi apportati dal sangue arterioso cfr.: ammoniogenesi muscolare — EMBDEN, PARNAS e MONZDLOWI —, dall'acido adenilico

e, come sembra non improbabile, anche dagli aminoacidi): nè può ostare a ciò il reperto di un'aminoacidemia venosa in genere superiore all'arteriosa, poichè, come abbiamo noi stessi notato, non mancano condizioni in cui il comportamento è inverso, mentre è intuitiva la possibilità che gli scambi fra muscoli e sangue assumano orientamento opposto in periodi ed in condizioni diverse.

Nei riguardi della cute la evenienza di scambi vivaci di N aminico è parimenti presumibile: basti pensare alla continuativa perdita di materiale proteico che si verifica in condizioni fisiologiche (desquamazione, accrescimento e caduta degli annessi cutanei, produzione del pigmento, ecc.), che richiede per proprio conto l'apporto altrettanto continuativo di materiale di sostituzione. Una modalità di uscita di quantità anche rilevanti di aminoacidi dal rivestimento cutaneo è poi rappresentata dalla secrezione sudorale: se in condizioni di riposo la concentrazione dell'N totale del sudore si mantiene in limiti relativamente modesti, nel lavoro muscolare la eliminazione può riuscire assai superiore (BENEDICT, CRAMER, ZUNZ e SCHUMBURG, ecc.): e, se nella ripartizione percentuale dell'N incoagulabile del sudore prevalgono altre frazioni, gli aminoacidi sono tuttavia rappresentati in aliquote non indifferenti (EMBDEN e TACHAU: serina mmg. 0,4 %; aminoacidi totali dal 2,4 al 3,2 %), positiva riuscendo nel sudore la reazione della ninidrina (ABDERALDEN e SCHMIDT).

Altri reperti che depongono a favore di un ricambio cutaneo di N aminico vivace — e talora svolgentesi con modalità peculiari — risultano dalla documentata presenza di enzimi proteolitici e peptolitici, e, con documentazione inconfutabile, dalle ricerche di BORGHİ e Coll.

In conclusione tutto induce a credere che il destino della quota di aminoacidi ancorata durante il carico negli organi periferici sia duplice: in maggiore o minor misura trattenuta definitivamente ed instradata nel ricambio locale, per la restante aliquota restituita al sangue defluente e convogliata verso gli organi centrali del metabolismo ed eventualmente di eliminazione.

* * *

Dal punto di vista clinico vi è ancora da chiedersi se una volta constatato l'intervento dei tessuti periferici a mantenere il livello aminoacidemico attorno ai valori che consideriamo abitualmente come normali ed a ristabilire — come risposta equilibratrice immediata — il livello normale dell'N aminico del sangue bruscamente alterato dall'entrata in circolo di quantità relativamente notevoli di aminoacidi, venga ad essere diminuito il significato diagnostico e pronostico di talune modalità di esplorazione

funzionale del fegato che si fondano appunto sul comportamento delle curve aminoacidemiche (ed aminoaciduriche) in seguito a carico perorale od endovenoso di aminoacidi.

La risposta non può essere che negativa: ed in primo luogo per la constatazione che se è vero che ad eccezione di qualche AA. (USSEGLIO e OLIVARO, CANNAVÒ, BOCK, LARIZZA, ecc.) la maggioranza dei ricercatori è concorde nell'ammettere che il comportamento dell'aminoacidemia a digiuno non è abitualmente in grado di fornire apprezzamenti sicuri sulla validità funzionale del fegato, è altrettanto suffragato da constatazioni ormai numerose (cfr.: BUFANO e Coll., MANCKE e ROHR, OLIVA e PESCARMONA, ecc.) il reperto di risposte abnormi al carico di aminoacidi nei pazienti affetti da epatopatie, soprattutto quando il processo morboso sia per sua natura tale da ledere sensibilmente e diffusamente il viscere. Il reperto da noi rilevato di modalità peculiari ed abnormi negli scambi emotissurali di aminoacidi negli epatopazienti e la loro assai verosimile interpretazione fisiopatogenetica di esponente di una « presaturazione » dei tessuti in N aminico, vale anzi a portare una nuova conferma del significato clinico delle prove in questione.

Ma anche dal punto di vista dottrinale la constatazione dell'intervento — in particolare come presidio di attuazione immediata — di altri apparati organici, all'infuori degli organi centrali, allo scopo di porre riparo a brusche ed eccessive variazioni dell'aminoacidemia, non esclude tuttavia il concetto che in ultima analisi spetti sempre in gran parte al fegato ed agli altri organi deputati fisiologicamente ai processi di desaminazione e di metabolizzazione degli aminoacidi — processi che ivi vanno intesi sotto il punto di vista dell'economia generale dell'organismo e non soltanto del ricambio locale di organo — il compito della regolazione definitiva del metabolismo proteico: non altrimenti che la documentazione di una glicopessi periferica da carico non diminuisce in misura sostanziale l'importanza del fegato quale organo centrale della glicogenopoesi.

*(Pervenuto in Redazione
il 6 luglio 1941-XIX)*

RIASSUNTO. — Gli AA. hanno studiato in normali ed in epatopazienti il comportamento delle curve aminoacidemiche (arteriosa, capillare e venosa) da carico endovenoso di glicocolle e da carico perorale di gelatina. È stata constatata a digiuno eccedenza dell'aminoacidemia capillare in confronto all'arteriosa ed anche alla venosa; è stato documentato il concetto di un'aminopessi periferica e descritto il comportamento delle singole curve anche nei loro rapporti reciproci; delle stesse curve si è cercato di valutare il significato biologico e fisiopatologico.

BIBLIOGRAFIA

- BAGNARESI e POLITZER, « Policlinico - Sez. med. », 5, 1934.
- BINET e BARGETON, « C. r. Académie des Scien., Paris », 199, 1245, 1934.
- BOLTON e WRIGHT, « J. of. Physiol. », 89, 269, 1937.
- BENHAMOU e GILLE, « Compts. r. Soc. Biol., Paris », 173, 1931.
- BORGHI, « Giorn. It. Dermat. e Sil. », 415, 1940.
- COSTANTINO, « Biochem. Z. », 51, 91, 1913.
- Ibidem, 55, 402, 1913.
- COMEL, *Fisiologia normale e patologica della cute*, ecc. Treves, Ed., 1933.
- DELOR, « Clin. med. It. », 535, 1940.
- DE NEGRI, « Accademia medica », 1939.
- DIRR, « Hoppe-Seylers Z. », 65, 1939.
- DIRR e STREHLE, Ibidem, 260, 65, 1939.
- GHERARDINI e D'IGNAZIO, « Fisiol. e Med. », n. 5, 7, 1934.
- GAMBIGLIANI-ZOCCOLI e FEDI, « Arch. Pat. e Clin. Med. », XXI, 1º, 1940.
- HÄUSLER, « Arch. exper. Path. », 116, 173, 1926.
- KESZTÜS e MARTIN, « Naunyn-Schmied. », 182, 514, 1936.
- KITAMURA, « Japanese J. Gastroenterol. », 9, 321, 1937.
- LARIZZA, « Ergebn. der inn. Med. u. Kinderhik. », 59º, 59, 1940 (con ricca bibliografia).
- LOEPER, DECOURT e LESURE, « Cpts. r. Soc. Biol. Paris », 272, 1926.
- MASSIMELLO e PESCARMONA, « Arch. It. Med. sper. », 4, 225, 1939.
- MANCKE e ROHR, « Dtsch. Arch. Klin. Med. », 3, 172, 1932.
- OLIVA e MARINELLI, « Arch. Fisiopat. e Clin. ricambio », VIII, 1940.
- OLIVA e PESCARMONA, « Arch. scien. med. », 1, 57, 1933.
- « Giorn. R. Accad. Med. Torino », 101, 1938.
- OLIVA e QUAGLIA, Ibidem, 94, 332, 1931.
- REICHE, « Med. Klin. », 599, 1933.
- STÖHR, « Biochem. Z. », 299, 242, 1938.
- USSEGLIO e OLIARO, « Min. med. », 23, 50, 1932.

344297

