

BIOFISIOLOGIA E FARMACODINAMICA DELL'AUTOEMOTRASFUSIONE

Fulvio Marzatico, Istituto di Farmacologia - Facoltà di Scienze MM.FF.NN., Università di Pavia

INDICE

1. La curva di dissociazione dell'ossigeno
2. L'effetto della pCO_2 , del pH e della temperatura
3. Effetto della concentrazione di 2,3-difosfoglicerato negli eritrociti
4. La mioglobina
5. L'ematoцитro
6. La reinfusione di sangue in campo sportivo
7. Attività motoria ed anemia: la "anemia da sport"

Conclusione

Bibliografia

Da circa un ventennio la tecnica dell'autoemotrasfusione (AET), prima in modo sommesso ed in un recente passato con grande clamore, è stata prospettata o discussa come il sistema "che fa andar forte". Sulla tecnica dell'AET vi è una grande disparità di opinioni: una parte degli addetti ai lavori la considera un metodo infallibile, utilizzabile in ogni momento; un'altra parte è incerta, considerandola un doping con risultanze pratiche a doppio taglio; infine, un'altra parte pensa che i presupposti scientifici non giustificano la possibilità di migliorare le alte prestazioni atletiche che, in alcuni casi, sarebbero raggiunte "malgrado" l'AET. Intorno all'applicazione pratica dell'AET è sorto poi un sottobosco di dicerie incontrollate di cui la più forvante riguarda l'eventuale "arricchimento" trasfusivo con sostanze varie, tipo ormoni, ecc.

A parte queste illazioni lontane da ogni considerazione scientifica ed a parte il tentativo di far passare l'AET (ed il relativo prelievo iniziale di 500 o più ml di sangue) come un provvedimento tera-

peutico antianemico, in campo internazionale si è discusso se l'AET possa essere o meno ritenuta "potenzialmente" utile in quelle discipline dove l'apporto di O₂ alle masse muscolari interessate alla prestazione è uno dei fattori limitanti la prestazione stessa.

Nelle prestazioni di fondo bisogna differenziare vari ordini di fenomeni: (a) il rifornimento dell'ossigeno ai muscoli, condizionato dall'apparato cardio-respiratorio, dall'apparato cardio-circolatorio, dal trasporto ematico dell'O₂, dalla diffusione intercompartimentale ed intracellulare dell'O₂, ecc., (b) l'utilizzo dell'O₂ da parte dei mitocondri, condizionato dagli enzimi, dai coenzimi, dai citocromi, ecc., della catena di trasferimento elettronico; (c) l'interscambio extra-intramitocondriale di ATP, ADP, Pi e H, dal momento che l'ADP da fosforilare deve essere traslocato all'interno dei mitocondri, mentre l'ATP fosforilato deve essere traslocato all'esterno dei mitocondri, ove vi sono le strutture che lo utilizzeranno come mediatore di energia. È quindi chiaro che non si può pensare di modificare una prestazione di fondo agendo solo su uno dei fattori qui esemplificati.

Va inoltre rilevato che l'atteggiamento emodinamico e metabolico dell'apparato muscolare scheletrico è largamente differenziato rispetto a quello del tessuto nervoso, pur essendo la prestazione legata ad eventi congiunti neuromuscolari. Ad esempio, i valori di ematocrito, così come le resistenze periferiche hanno comportamenti differenziati a livello cerebrale e muscolare, sia in condizioni di base, sia durante e dopo performance. Né va trascurato il fatto che la disomogeneità morfo-funzionale cellulare e di area del cervello condiziona modificazioni metaboliche e reattive che sono differenziate od opposte. Quindi, non si possono operare interventi esogeni sull'emodinamica e/o sul metabolismo muscolare senza aver definito quello che parallelamente avviene anche nel Sistema Nervoso Centrale.

In ogni modo, il problema dell'AET è discusso anche a causa della forte divergenza circa il fatto che l'apporto di O₂ rappresenterebbe il fattore "muscolare"

fondamentale e di assoluta importanza nel condizionare una prestazione aerobica di eccellenza. A mezzo dell'AET, si potrebbe modificare o favorire la prestazione aerobica mediante un elemento extra-allenamento che si inserirebbe su altri fattori biochimico-fisiologici, mediante una sequenza che alcuni riassumono in questa semplicistica serie di eventi: più sangue → più eritrociti → più emoglobina (Hb) → più ossigeno → migliore prestazione.

In altri termini, si parte dal presupposto che l'adattamento all'allenamento di endurance modificherebbe in modo adeguato i vari fattori centrali (cardiorespiratorio) e periferici (diffusione tissutale dell'O₂, attività enzimatiche mitocondriali, sistemi carriers per gli scambi ATP ⇌ ADP), lasciando però inadeguato il sistema di trasporto dell'O₂ ai muscoli. L'AET porrebbe riparo a questo presupposto "errore" fisiologico. Al fine di comprendere se tale presupposto sia valido in senso assoluto, puntualizziamo alcune elementari nozioni di fisiologia generale ed applicata.

1. La curva di dissociazione dell'ossigeno

L'O₂ è quasi totalmente trasportato dall'emoglobina (fig. 1) presente negli eritrociti, dato che per 100 ml di sangue soltanto 0,3 ml di O₂ sono disciolti liberamente nel plasma contro i 19-20 ml presenti in totale. La quantità di O₂ nel sangue è correlata alla pressione parziale di ossigeno (pO₂), alla quantità di emoglobina ed all'affinità dell'emoglobina per l'O₂.

Particolarmente importante è la curva di dissociazione dell'O₂ dall'emoglobina (Hb); tale curva descrive (Fig. 2) la percentuale di saturazione in O₂ dell'Hb in funzione della pressione parziale dell'O₂. A pressioni parziali di O₂ superiori a 100 mmHg, l'emoglobina tende alla saturazione. La curva di dissociazione dell'O₂ ha un andamento sigmoideo dovuto alla variazione dell'affinità dell'O₂ nella sequenza delle quattro reazioni di combinazione con l'emoglobina (Fig. 1).

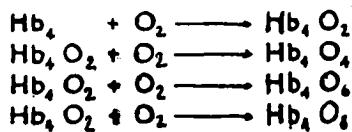
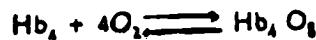
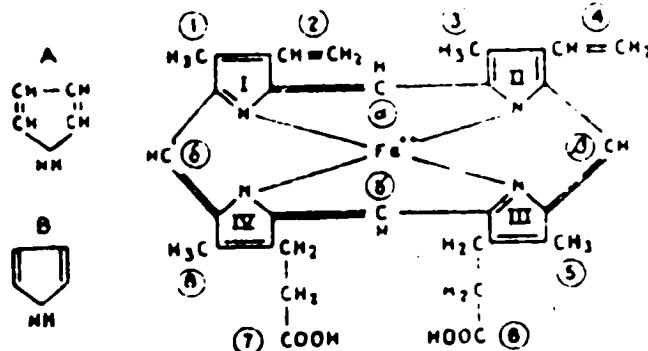


Fig. 1 - Struttura dell'emoglobina; reazioni fra l'emoglobina e l'ossigeno

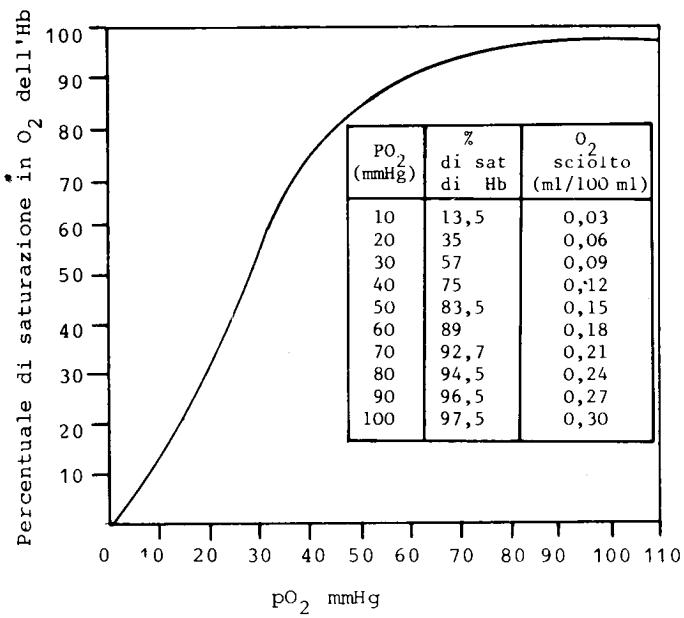


Fig. 2 - Curva di dissociazione dell'ossiemoglobina; pH 7,4; temperatura 38°C

Considerando il "flat top" della curva, si può notare in Fig. 2 che anche per ampie diminuzioni nella $p\text{pO}_2$ (da 100 mmHg a 60 mmHg) si hanno solo piccole diminuzioni nella percentuale di saturazione. Considerando invece la "steep part" della curva, si può notare che notevoli quantità di O_2 possono essere liberate in concomitanza con lievi diminuzioni nella $p\text{O}_2$.

In condizioni di base, il sangue venoso ritorna al cuore saturato ancora per il 70%, avendo una pressione parziale venosa di O_2 ($P_v \text{O}_2$) di 35-40 mmHg (Fig. 3). Quando i muscoli sono attivati, il loro consumo di O_2 aumenta, facendo cadere la loro tensione parziale di O_2 ed incrementando il gradiente pressorio fra il sangue dei capillari ed i tessuti. Tre sono i più importanti fattori che modificano le caratteristiche della curva di dissociazione dell' O_2 : (1) la pressione parziale della CO_2 ed il pH; (2) la temperatura; (3) la concentrazione del 2,3 - difosfoglicerato (DPG). Un indice conveniente di queste modificazioni è rappresentato dalla P_{50} cioè dalla $p\text{O}_2$ alla quale l'Hb è saturata per il 50%: tanto più alta è la P_{50} , tanto minore sarà l'affinità dell'Hb per l' O_2 e, quindi, tanto maggiore sarà la capacità del sangue a cedere O_2 ai tessuti.

Gas	ml/100 ml di un sangue contenente 15 g di emoglobina			
	Sangue arterioso (PO_2 95 mm Hg; PCO_2 40 mm Hg; Hb satura per 97%)		Sangue venoso (PO_2 40 mm Hg; PCO_2 46 mm Hg; Hb satura per 75%)	
	Sciolto	Combinato	Sciolto	Combinato
O_2	0.29	19.5	0.12	15.1
CO_2	2.62	46.4	2.98	49.7
N_2	0.98	0	0.98	0

326 Fig. 3 - Contenuto gassoso nel sangue

2. L'effetto della pCO_2 , del pH e della temperatura

Parallelamente all'incremento della pressione parziale della CO_2 (pCO_2), la curva di dissociazione dell' O_2 per l'emoglobina si sposta verso destra (Fig. 4) a causa del cosiddetto "effetto Bohr". Ciò significa che, a parità di tensione parziale arteriosa di O_2 (PaO_2), l'incremento della pCO_2 ematica aumenta il grado di desaturazione dell'emoglobina, favorendo il rilascio dell'ossigeno.

Nel caso di attività motoria di una certa intensità, vengono prodotte notevoli quantità di CO_2 che, agendo sulla curva di dissociazione, facilitano la cessione dell' O_2 ai muscoli stessi. Inoltre, la CO_2 interviene nel rilasciare il tono degli sfinteri precapillari, incrementando così il flusso ematico distrettuale, con ulteriore facilitazione nel trasporto dell' O_2 al tessuto muscolare.

D'altra parte, l'acidità aumenta il rilascio dell'ossigeno da parte dell'emoglobina, in quanto un abbassamento del pH sposta la curva di dissociazione verso destra. La ridotta affinità dell'Hb per l' O_2 è in tal caso determinata dal fatto che la deossiemoglobina lega gli idrogenioni più attivamente dell'ossiemoglobina. Analogamente a quanto indotto dalla pCO_2 tissutale, durante un'intensa attività motoria l'abbassamento del pH agisce sul microcircolo muscolare, inducendo un incremento della flussimetria ematica distrettuale per regolazione diretta miogenica. È infatti noto che il flusso ematico tissutale è favorito dall'innalzamento della pCO_2 e dal decremento pH, mentre è decrementato dall'aumento della $p\text{O}_2$.

Le variazioni della temperatura hanno un comportamento analogo a quanto descritto per la CO_2 (Fig. 4): infatti, un suo incremento determina sia uno spostamento verso destra della curva di dissociazione dell' O_2 , sia un effetto di vasodilatazione, con ciò favorendo la desaturazione dell'emoglobina durante la prestazione.

Considerando quindi il normale andamento della pCO_2 , del pH e della temperatura, si può evidenziare che l'incre-

mento dell'attività muscolare determina un parallelo incremento nel coefficiente di utilizzazione dell'ossigeno. A riposo, questo parametro ha il seguente valore:

$$\frac{\text{ossigeno ceduto ai tessuti}}{\text{ossigeno cont. in 100 ml di sangue arterioso}} = \frac{\text{ml } 5}{\text{ml } 20} = 25\%$$

Se durante un'attività muscolare intensa il sangue venoso abbandona il letto vascolare dei muscoli con circa 4 ml di ossigeno per 100 ml di sangue, il coefficiente di utilizzazione raggiunge il valore

di 16 ml/20 ml, pari all'80%. Il coefficiente di utilizzazione dell'ossigeno, anche in condizioni di intensa attività muscolare, non raggiunge mai il 100%. Ciò potrebbe indicare che una parte dell'ossigeno rimane ancora presente nel sangue reflujo dalle masse muscolari in quanto i mitocondri muscolari non hanno saputo o potuto utilizzare come accettore di elettroni nella catena respiratoria. A ciò, tuttavia, non può essere dato un valore assoluto, in quanto nelle masse muscolari sono presenti degli shunt arterovenosi che potrebbero convogliare direttamente il sangue arterioso nel circolo venoso reflujo.

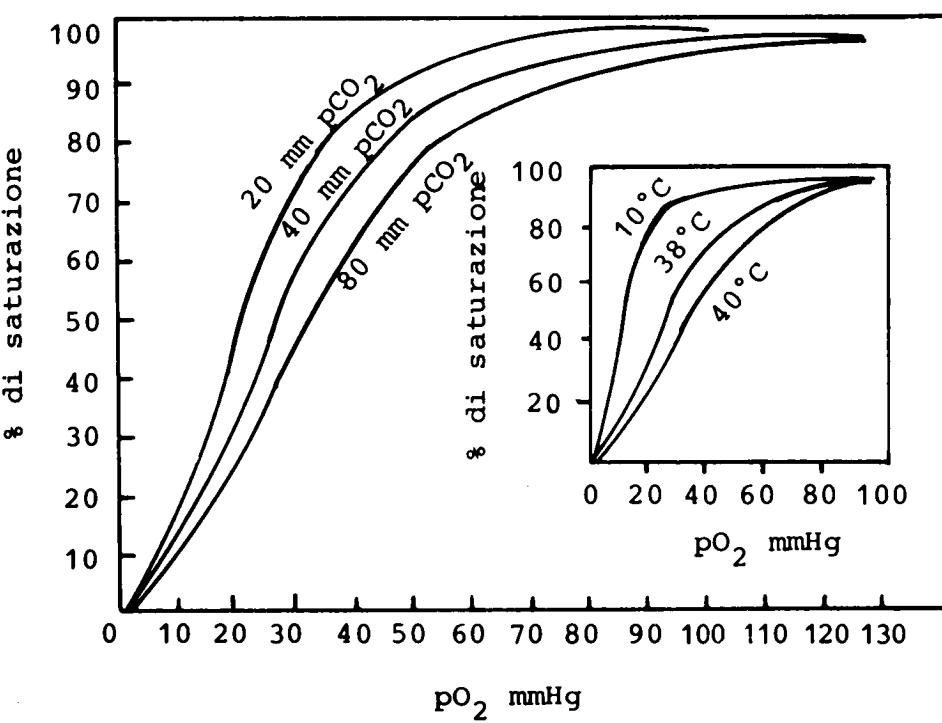
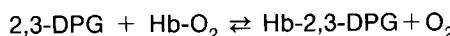


Fig. 4 - Curva di dissociazione dell'ossiemoglobina; effetto della CO₂ a 38°C (grafico grande); effetto della temperatura ad una pCO₂ di 40 mmHg (grafico piccolo).
Ordinata: % di saturazione dell'ossigeno per l'emoglobina
Ascissa: pressione parziale dell'ossigeno in mmHg

3. Effetto della concentrazione di 2,3-difosfoglicerato negli eritrociti

Gli eritrociti umani mantengono la loro omeostasi mediante la glicolisi, ben noto processo biochimico nello svolgimento del quale il glucosio viene enzimaticamente convertito a glucoso 6-fosfato, a 3-fosfogliceraledeide, ad 1,3-difosfoglicerato e quindi, mediante una mutasi, a 2,3-difosfoglicerato (DPG) (Fig. 5). La concentrazione del 2,3-difosfoglicerato è molto alta negli eritrociti ove espleta una importante funzione fisiologica: influenza cioè l'affinità dell'emoglobina per l'O₂, legandosi alle catene beta dell'emoglobina



Quindi la presenza di DPG favorisce la dissociazione dello O₂ dall'HbO₂ e sposta la curva di dissociazione verso destra. Pertanto, il ruolo del DPG nella regolazione dell'affinità dell'Hb per l'O₂ è di fondamentale importanza: il DPG è presente nei globuli rossi umani in una concentrazione molare (4,5 mM) simile a quella dell'emoglobina. In assenza di DPG, l'Hb ha una P₅₀ = 1 mmHg (Fig. 6): in tali condizioni l'Hb rilascerebbe nel muscolo una quantità assolutamente esigua di ossigeno. Il legame dell'ossigeno e quello del DPG tendono ad escludersi vicendevolmente, per cui in presenza della normale concentrazione di DPG, la P₅₀ ha un valore di 26 mmHg, che permette il rilascio delle notevoli quantità fisiologiche di O₂ dal sangue ai tessuti.

Il ruolo del DPG si espleta in numerose circostanze pratiche. Ad esempio, per la conservazione del sangue l'uso di un noto anticoagulante (l'acido citrico) aumenta l'affinità dell'Hb per l'O₂ perché, durante la conservazione, il livello di DPG scende in 8-10 giorni da 4,5 mM a valori inferiori a 0,5 mM. In questo caso, il sangue trasfuso ha una grande difficoltà a cedere O₂ ai tessuti. Non è possibile far aumentare nei globuli rossi conservati il livello di DPG mediante la sua aggiunta esogena, in quanto il globulo rosso non è permeabile a tale metabolita. Si può invece prevenirne la caduta durante la conservazione, ad esempio, mediante l'aggiunta di inosina nel mezzo in cui sono tenuti i globuli rossi stessi. Infatti l'inosina è un nucleoside privo di carica, capace di attraversare la membrana del globulo rosso ed enzimaticamente convertibile a DPG.

Il ruolo dinamico del DPG si evidenzia bene qualora si verifichino situazioni ipossiche tissutali. Nella normalità (P₅₀ = 26 mmHg) la saturazione arteriosa è l'86% e quella venosa il 60%, con una differenza in saturazione = 86-60 = 26. Se, ad esempio, la tensione parziale arteriosa dell'O₂ (PaO₂) scende alla metà del valore normale, si ha uno spostamento compensativo della curva di dissociazione dell'emoglobina in quanto la concentrazione endoglobulare di DPG passa da 4,5 ad 8 mM. In tal caso, la P₅₀ sale a 31 mmHg, per cui la saturazione arteriosa è l'82% e quella venosa il 49%, con una differenza in saturazione = 82-49 = 33. Lo spostamento della curva di dissociazione, dovuto all'aumento ipossico del DPG, risulta quindi compensativo, provocando un aumento del: (33-26)/26 × 100 = 27%,

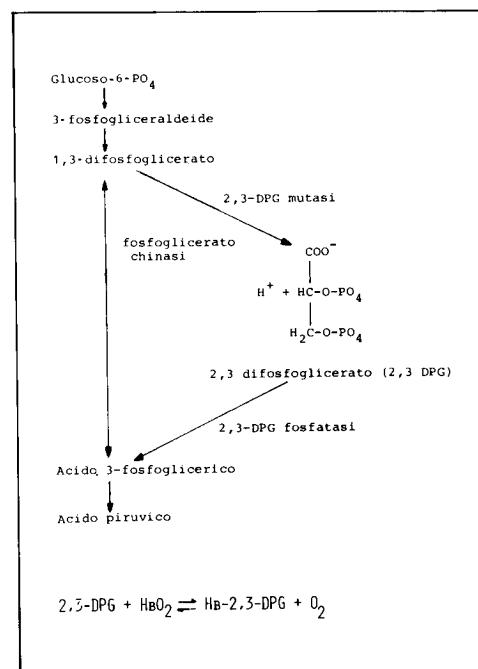


Fig. 5 - Produzione e catabolismo del 2,3-difosfoglicerato (DPG).

con aumento della capacità del sangue a cedere ossigeno. Pertanto, nei confronti di una ipossia di così notevole intensità, la capacità a cedere ossigeno aumenta notevolmente senza richiedere alcuna variazione del tasso emoglobinico o del numero dei globuli rossi.

Un analogo problema si prospetta nel cosiddetto «adattamento in quota», in quanto salendo dal livello del mare a quote più elevate si ha una condizione di ipossia ipossica, con variazioni rapide della concentrazione globulare di DPG. Per evidenziare il fatto, prendiamo in esame la permanenza a ben 4500 metri di quota che in due giorni incrementa la concentrazione di DPG dei globuli rossi da 4,5 a 7 mM, cui fa ovviamente riscontro una diminuzione dell'affinità per l'ossigeno. Anche in questo caso la P_{50} si innalza provocando un aumento nel gradiente artero-venoso per l' O_2 , permettendo quindi lo svilupparsi di un meccanismo compensativo. Nel soggetto sano questa regolazione compensativa operata dal DPG è rapida nel comparire: infatti il 50% delle

variazioni nella concentrazione di DPG e nella P_{50} intervengono nelle prime 15 ore di permanenza in quota (1). Tuttavia, altrettanto rapidamente può ristabilirsi il normale equilibrio quando il soggetto ritorna stabilmente al livello del mare.

Lo studio della relazione fra P_{50} e concentrazione di DPG è stato attuato su atleti o su persone allenate ed ha portato a risultati abbastanza contraddittori. Nel 1960 Sproule et al. (2) hanno osservato un significativo spostamento verso destra della curva di dissociazione dell'Hb in 33 individui non-allenati e sottoposti ad esercizio massimale. Nel 1969 Eaton et al. (3) e nel 1970 Faulkner et al. (4), utilizzando soggetti allenati e non-allenati, hanno evidenziato un incremento di DPG già dopo qualche minuto dall'inizio di un esercizio intenso. Tuttavia non è stata studiata la persistenza di questo incremento e la sua influenza sull'affinità O₂-Hb.

Nel 1971, Shappel et al. (5), in soggetti non-allenati e quindi sottoposti ad un training di 8 settimane, non osservarono nessun incremento nella P_{50} nonostante che la concentrazione di DPG (umoli/g Hb) incrementasse consistentemente. In tali soggetti inoltre, gli Autori evidenziarono dopo il training un decremento nella concentrazione corpuscolare media di Hb (MCHC). Dato che Bellingham et al. (6) e Brewer et al. (7) avevano precedentemente descritta una correlazione negativa fra MCHC e P_{50} , Shappel et al. (5) conclusero che il mancato incremento della P_{50} (nonostante l'aumento della concentrazione di DPG) era da attribuire alla correlazione negativa fra P_{50} e MCHC. Gli stessi Autori (5) hanno anche osservato un significativo incremento nella differenza artero-venosa di saturazione per O₂ dopo training. Per spiegare questa aumentata disponibilità di O₂ indotta dal training non si poteva ovviamente chiamare in causa l'influenza combinata dell'acidosi e della temperatura, in quanto la P_{50} rimaneva costante. Pertanto Shappel et al. (5) hanno proposto due spiegazioni: una prima di tipo morfologico ed una seconda di tipo bio-chimico. La prima interpretazione (di tipo morfologico) ipotizza l'apertura di nuovi capillari nei muscoli

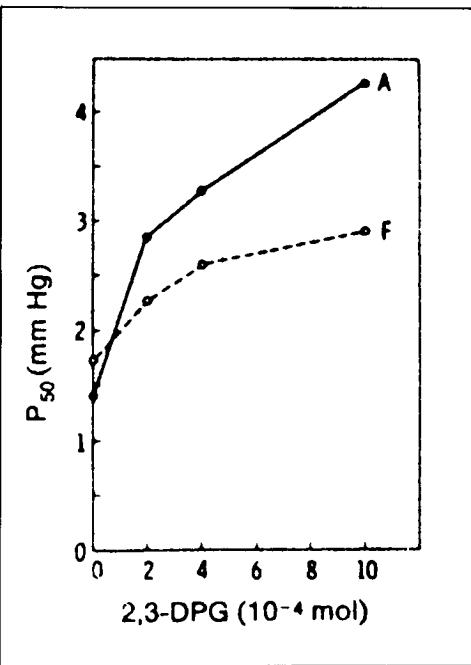


Fig. 6 - Effetto del 2,3-DPG sulla P_{50} dell'emoglobina fetale (F) e dell'emoglobina dell'adulto (A).

attivi, con un incremento della densità capillare e con conseguente decremento della distanza intercapillare. Questa compensazione «anatomica» consentirebbe che una più bassa pressione parziale di O₂ sia sufficiente per una buona diffusione di O₂. La seconda interpretazione (di tipo biochimico) evidenzia che la liberazione di O₂ non è il solo fattore limitante la prestazione, ma risultano determinanti i cambiamenti enzimatici mitocondriali, che sono indotti dall'allenamento e che portano di riflesso ad una maggiore estrazione di O₂ dal sangue. A proposito di questa interpretazione «biochimica» del 1971, va ricordato che gli studi sulle modificazioni enzimatiche mitocondriali (indotte dal training a livello muscolare) erano iniziate intorno al 1966-67 e solo nel 1973-75 avevano avuto il pieno riconoscimento scientifico internazionale.

Nel 1973 Rand et al. (8) pubblicarono i risultati di una ricerca effettuata su 46 atleti statunitensi di livello olimpico di varie specialità. Questi soggetti non mostraronon differenze nelle loro concentrazioni di DPG, anche se (rispetto a controlli sedentari) i valori della P₅₀ erano significativamente più elevati. Questo studio indica che negli atleti di alto livello la decrementata affinità ematica dell'Hb per l'O₂ non può essere spiegata solo sulla base di cambiamenti di temperatura, pCO₂, pH, MCHC o DPG. Si può invece pensare che, come già indicato precedentemente da alcuni Autori (9,10), altri fosfati organici presenti negli eritrociti (come, ad es., ATP e ADP) possono avere un effetto simile od addirittura maggiore del DPG sulla P₅₀.

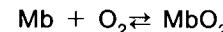
I cambiamenti nella P₅₀ possono essere osservati in assenza di evidenti differenze nella concentrazione totale di DPG, a causa del coinvolgimento di una riserva mobile di DPG associata solitamente alla membrana dell'eritrocita, come descritto da Pendleton et al. nel 1971 (11) e da Oski et al. nel 1972 (12). Infatti, questi ultimi Autori, aggiungendo propranololo a sangue intero, hanno indotto un incremento della P₅₀ senza alcuna variazione di DPG totale, ma con un incremento di DPG nel

lisato eritrocitario.

La disamina dei risultati sopra esposti evidenzia che, quando sono misurati «in vivo», i parametri influenzanti l'affinità dell'O₂ per l'Hb sono più numerosi e complessi di quanto schematizzabile dalle esperienze «in vitro»: questo spiega anche la ragione della discordanza dei risultati sugli atleti.

4. La mioglobina

La mioglobina (Mb) rappresenta nei muscoli un magazzino temporaneo di O₂, combinandosi reversibilmente con l'ossigeno secondo l'equazione:



La curva di dissociazione dell'O₂ per la mioglobina ha la forma di una iperbole, come indicato nella Fig. 7. Con una pO₂ di 40 mmHg, la mioglobina è saturata per il 95% e, per raggiungere una saturazione del 60%, la pO₂ deve cadere a 5mmHg; in queste condizioni le ossidasi tissutali in situazioni fisiologiche funzionano ancora sufficientemente. La mioglobina è una proteina stabile, tanto che programmi di allenamento capaci di modificare la VO₂ max e/o l'attività di vari enzimi ossido-riduttivi (citrato sintasi, succinato deidrogenasi e citocromo ossidasi) non ne determinano importanti variazioni muscolari (13).

5. L'emato crito

La percentuale del volume totale del sangue rappresentato dagli elementi corpuscolari è chiamata emato crito (Hct), che normalmente ha valori compresi fra il 45 e il 50%. All'aumentare di esso aumenta la viscosità del sangue (η) che influenza il flusso sanguigno nel torrente circolatorio: infatti, il flusso sanguigno varia inversamente e la resistenza direttamente con il variare della viscosità del sangue. Tuttavia, nei vasi con un diametro inferiore a 100 micron (quali le arterio-

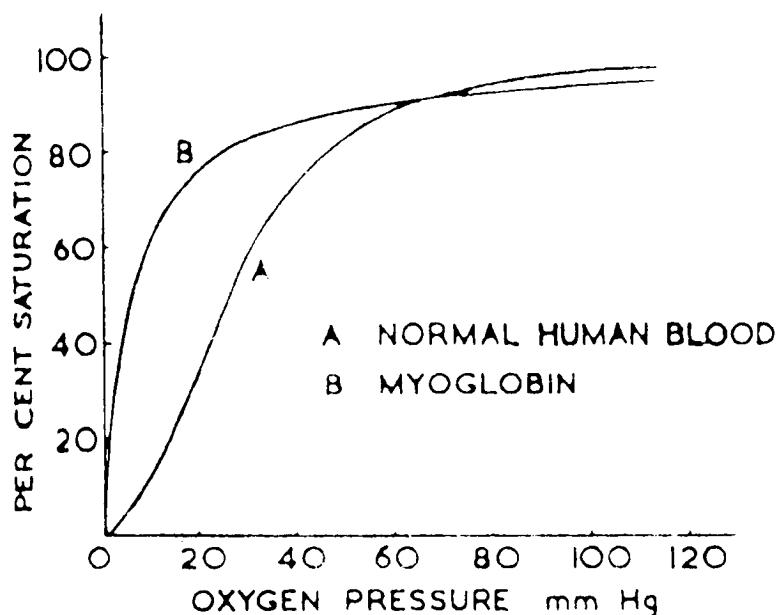


Fig. 7 - Curve di dissociazione dell'ossigeno con la mioglobina (B) paragonata alla curva di dissociazione dell'ossigeno dall'emoglobina (A).

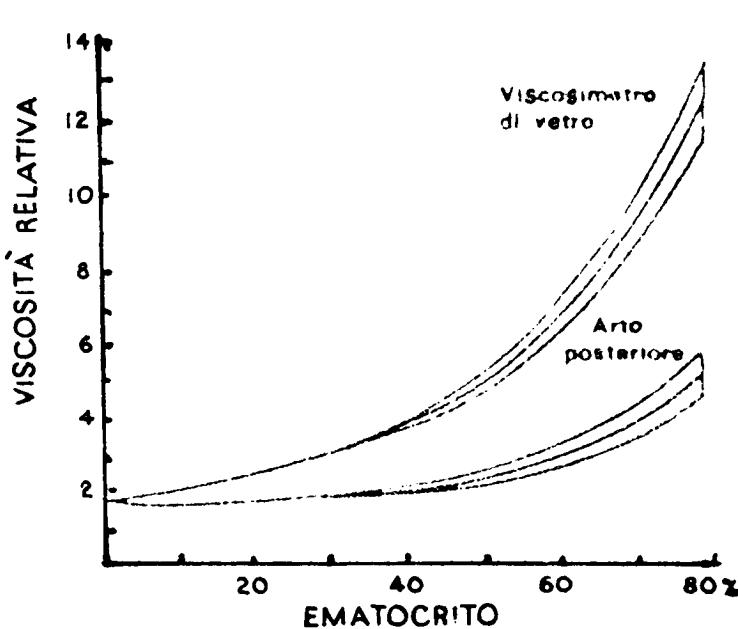


Fig. 8 - Viscosità relativa del sangue in funzione dell'ematocrito, misurata in un viscometro di vetro e nell'arto posteriore di un cane. In ambedue i casi la linea di mezzo rappresenta la media, mentre le linee superiore ed inferiore rappresentano la deviazione standard.

le, i capillari e le vene) un aumento dell'Hct incrementa la viscosità meno di quanto si osserva nei grossi vasi (Fig. 8).

Il diametro dei capillari non è molto diverso da quello degli eritrociti; al contrario, molti capillari sono più piccoli (fino a 5 micron di diametro) degli eritrociti (8,5 micron di diametro, con uno spessore di 2,4 micron). Pertanto gli eritrociti riescono a transitare in capillari solo grazie alla loro enorme deformabilità. Se si prende in considerazione un liquido che si sposta in sistema cilindrico (quali sono i vasi sanguigni), si intende per «velocità» lo spostamento del liquido nell'unità di tempo (cm/sec), mentre si definisce «flusso» il volume del fluido spostato nell'unità di tempo (cm³/sec). La velocità (V) è proporzionale al flusso (Q) diviso l'area trasversa della rete distributiva o letto vasale (A). Si può, pertanto, semplicemente indicare: $V = Q/A$.

Da questa semplicissima relazione risulta che la velocità media del sangue in movimento è inversamente proporzionale all'area della sezione trasversa del letto vasale totale in quel punto. Pertanto, la velocità media del sangue è notevole nell'aorta, dove l'area del letto vasale è minima, essendo rappresentata dall'area trasversa della sola aorta. La velocità diminuisce continuamente nei vasi più piccoli ed è minima nei capillari, dove nel complesso il letto vasale totale ha una superficie trasversa 1000 volte più grande che nell'aorta.

La velocità media del flusso nei capillari e nelle arteriole è infatti di circa 0,4 mm/sec. I capillari hanno una lunghezza variabile che in media è di 1 mm; quindi un capillare di 8 micron avrà una superficie di sezione di $\pi \times (4 \times 10^{-4})^2$, ossia all'incirca 5×10^{-7} cm²; se moltiplichiamo questo valore per la velocità media (0,4 mm/sec) si ottiene circa 2×10^{-8} ml/sec di flusso di sangue. La lentezza del flusso nel microcircolo favorisce quindi lo scambio dei gas fra il sangue ed il muscolo.

Nella maggioranza delle ricerche sull'AET è stato evidenziato un incremento dell'Hct (14,15,16) che si mantiene sempre al di sotto del 50%, che è indicato

come la soglia oltre la quale la viscosità del sangue cresce esponenzialmente, con conseguente condizionamento dei flussi. Il limite del 50% di Hct è stato anche indicato come la soglia al di sotto della quale anche incrementi consistenti dell'Hct non dovrebbero determinare un emocostruzionamento tale da condizionare le resistenze vascolari periferiche (17).

Bisogna però tenere presente che durante l'esercizio si può registrare una contrazione del volume plasmatico in relazione alle condizioni ambientali (temperatura) nelle quali si svolge l'esercizio. Mohsenin e Gonzales (18) hanno evidenziato una riduzione nel volume plasmatico del 17% durante sforzo massimale. Analogamente, dopo 5 min di esercizio attuato al limite della soglia anaerobica, Gleim et al. (19) hanno osservato una concentrazione del volume plasmatico di circa il 4%, con conseguente aumento dell'Hct del 2%. È tuttavia ovvio che molto più interessanti risulterebbero in questo senso le misure intervallate di contrazione del volume plasmatico in funzione di prestazioni di ampia durata, quale, ad esempio, la maratona.

Va poi rilevato che, sino a non molti anni addietro, nelle prestazioni di fondo l'interesse degli studiosi era per lo più focalizzato sulla funzionalità dell'apparato muscolare e di altri apparati o sistemi di supporto (cardio-respiratorio, cardio-circolatorio, ecc.). Recentemente, tuttavia, sono state impostate ricerche nel campo della bio-energetica cerebrale e, parallelamente, tecniche sofisticate hanno reso possibile la valutazione del comportamento del microcircolo cerebrale, il quale è particolarmente sensibile alle variazioni chimiche, fisiche, chimico-fisiche e metaboliche. Nel 1980, Gross et al. (20) hanno evidenziato durante esercizio fisico un incremento del flusso sanguigno nelle aree cerebrali interessate al controllo dei movimenti (come la corteccia motoria cerebrale, la corteccia neocerebellare e paleocerebellare). Tale variazione emodinamica è stata attribuita agli eventi metabolici legati all'incremento dell'attività neuronale durante l'attività motoria (21,22,23). Nelle aree cerebrali

prima ricordate questi eventi metabolici neuronali contrastano positivamente gli stimoli vasocostrittivi che si attivano durante l'esercizio e che sono fondamentalmente rappresentati dall'ipocapnia (24), dagli incrementi rapidi della pressione arteriosa (25) e dall'attivazione del sistema vegetativo simpatico (26). Questi stimoli vasocostrittivi agiscono invece liberamente nelle altre aree cerebrali non coinvolte nel determinismo dell'attività motoria, inducendo un aumento delle resistenze cerebrovascolari. Durante l'attività motoria si avrebbero quindi alcune aree cerebrali con riduzione delle resistenze vascolari, accanto ad un vasto gruppo di altre regioni cerebrali con aumento delle resistenze vascolari stesse.

Altre ricerche (27) condotte con la tecnica dello Xenon marcato (^{133}Xe) hanno evidenziato che durante l'esercizio fisico le resistenze cerebrovascolari incrementano globalmente del 38%, mentre le resistenze vascolari periferiche extracerebrali decrementano del 33%. Questi dati flussimetrici cerebrali sono molto significativi ed evidenziano il comportamento diversificato del distretto cerebrale ed extracerebrale. Quindi limitati incrementi di Hct potrebbero creare problemi nel distretto cerebrale, dal momento che questo tende a proteggere la propria flus-simetria, presentando a riposo valori di Hct più bassi (28) in confronto a quelli della circolazione extracerebrale. Pertanto, prima di effettuare trattamenti o ripetuti trattamenti con AET sono indispensabili ben documentate ricerche scientifiche atte ad escludere che durante l'attività motoria possano insorgere nell'uomo trattato con AET eventuali modificazioni vasculo-metaboliche cerebrali, che potrebbero comparire a breve, medio e lungo termine e che potrebbero riguardare in modo differenziato le varie aree cerebrali.

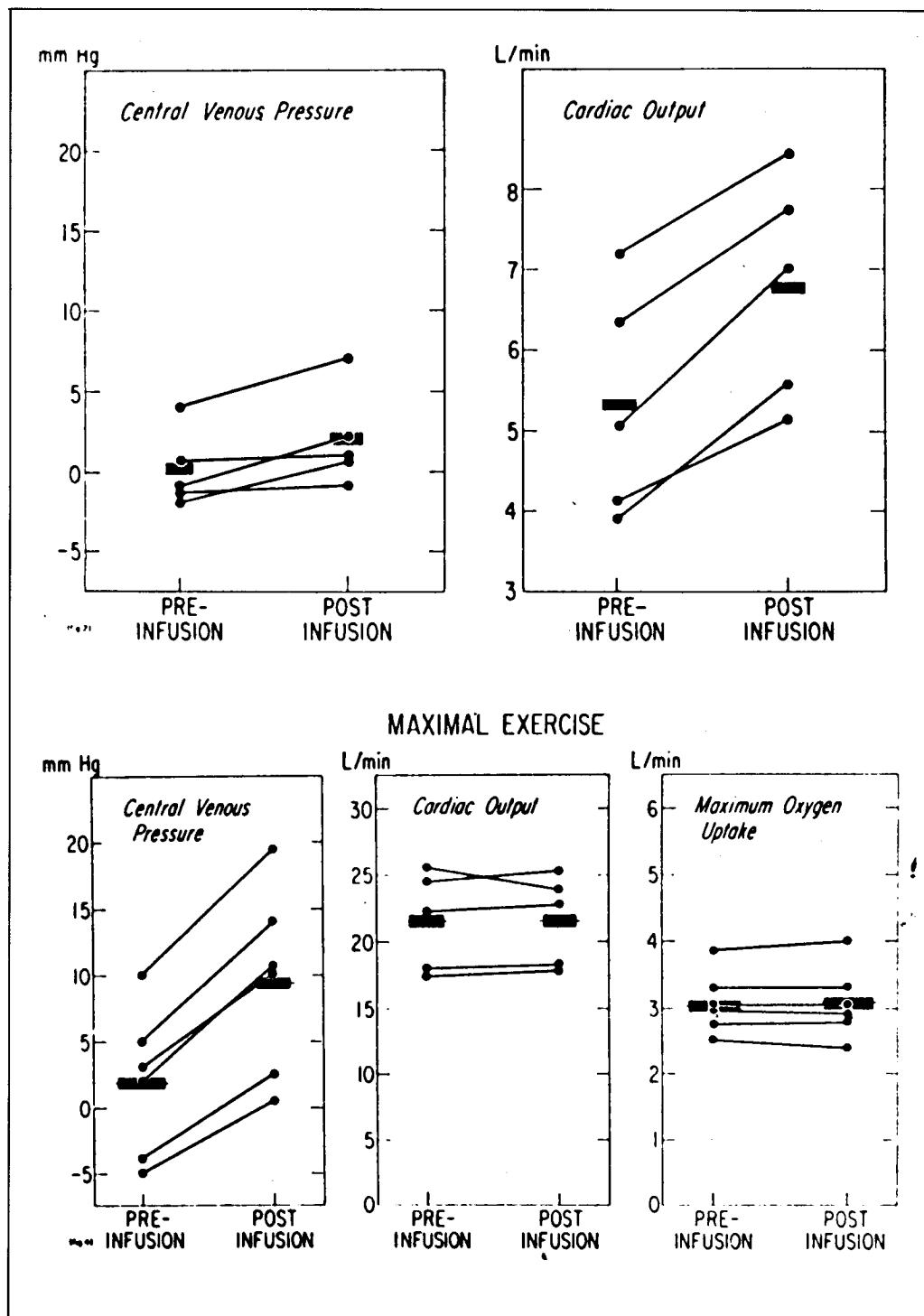
6. La reinfusione di sangue in campo sportivo

Studi pionieristici sull'autoemotrasfusione sono stati condotti fin dal 1947 (29),

anche se generalmente quando si parla di AET ci si riferisce alla pratica utilizzata e descritta nel 1972 da Ekblom, Goldborg e Gullbring (30). Tuttavia, nel 1966, negli Stati Uniti alcuni Autori (31) avevano già studiato su soggetti normali l'effetto di espansioni acute del volume ematico per infusione di 1000-1200 ml di sangue. A seguito della trasfusione si osservarono sia un leggero incremento a riposo della pressione venosa centrale (+ 1,9 mmHg) e dell'Hct, sia un incremento più sostanziale nella gittata cardiaca. Durante la performance si registrava un incremento nella pressione venosa centrale (+ 7,4 mmHg) senza modificazione della gittata cardiaca e della $\text{VO}_2 \text{ max}$ (Fig. 9-10). In relazione alla performance, essendo la gittata cardiaca e la $\text{VO}_2 \text{ max}$ essenzialmente immodificate prima e dopo l'infusione, gli Autori hanno formulato l'ipotesi che probabilmente la distribuzione a livello corporeo della gittata cardiaca doveva subire profonde alterazioni. In particolare, la costanza del «central blood volume» (2,70 litri prima della trasfusione e 2,65 litri dopo la trasfusione) suggeriva agli Autori che il sangue trasfuso fosse sostanzialmente drenato nel sistema venoso di riserva, senza essere quindi a disposizione delle masse muscolari attive.

Nel 1972, Ekblom et al. (30) servendosi di 7 studenti indagarono l'effetto dell'AET sulla $\text{VO}_2 \text{ max}$ e sulla performance. Un primo gruppo di tre soggetti fu sottoposto ad un unico prelievo di 800 ml (gruppo I), mentre un secondo gruppo fu sottoposto ad un prelievo di 1200 ml, con prelievi sequenziali di 400 ml (gruppo II). I risultati ottenuti sono riassunti nelle Figg. 11 e 12. In entrambi i gruppi il prelievo determinava una diminuzione della performance di circa il 30%, che veniva spiegato da Ekblom et al. (30) con il decremento della $\text{VO}_2 \text{ max}$ registrato per entrambi i gruppi. Un altro Autore (32) però, utilizzando le stesse condizioni sperimentali, trovò che il decremento della $\text{VO}_2 \text{ max}$ non era significativo.

Sempre nello studio di Ekblom et al. (30), la reinfusione nel gruppo I incrementò la quantità totale di Hb, aumentan-



Figg. 9-10 - Effetto della infusione di 1000 o 1200 ml di sangue su alcuni parametri fisiologici, a riposo e durante la performance. (da Robinson et al.)

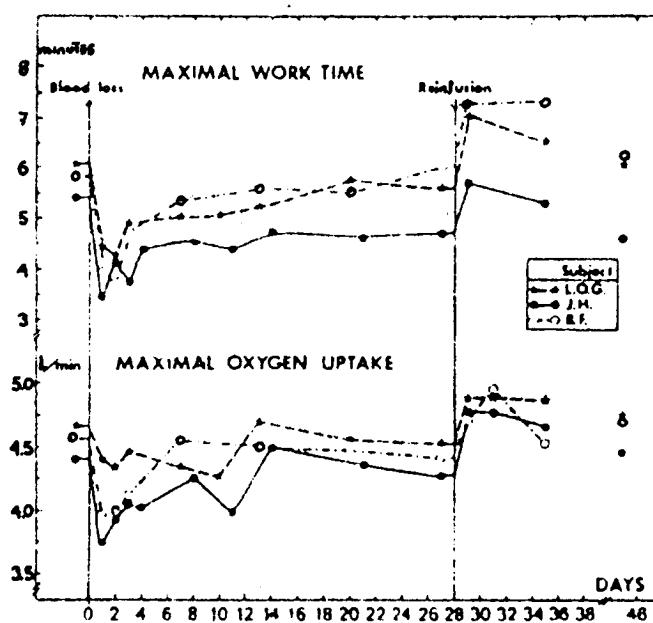


Fig. 11 - Tempo di lavoro massimale e $\text{VO}_2 \text{ max}$ in soggetti prima del prelievo di 800 ml di sangue, dopo il prelievo e dopo la reinfusione. (da Ekblom et al.)

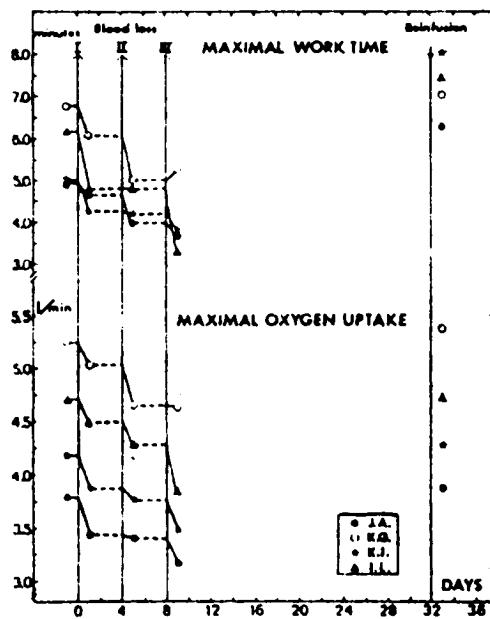


Fig. 12 - Tempo di lavoro massimale e $\text{VO}_2 \text{ max}$, in soggetti prima del prelievo sequenziale di 400 ml di sangue (I,II,III), dopo il prelievo e dopo la reinfusione. (da Ekblom et al.)

Biofisiologia dell'AET

do sia il volume globulare (RCV) sia la concentrazione di Hb. Queste variazioni nei parametri ematici erano accompagnate da un incremento sia nelle performance che nella VO₂ max. Nel gruppo II, la VO₂ max invece non variava e la quantità totale di Hb e l'RCV registrarono incrementi del 10%.

Dai risultati di Ekblom et al. (30) la performance risultava quindi sensibile all'aumento dell'O₂ arterioso trasportato, mentre l'effetto di questo sulla VO₂ max risultava controverso, come descritto, del resto, da altri Autori (33,34,35). Nel lavoro di Ekblom et al. (30) esiste però una

discrepanza che è obiettivamente ammessa dagli stessi Autori: nel gruppo I, infatti, i valori di VO₂ max (decrementati a causa del prelievo) ritornavano simili ai valori di controllo dopo 14 giorni, senza però che la performance ritornasse ai valori precedenti il prelievo. Si evidenzia cioè una discrepanza di comportamento fra massimo consumo di ossigeno e performance.

Buick et al. (16) studiarono l'AET servendosi di atleti di livello nazionale ed internazionale, infondendo a ciascuno 900 ml di sangue preparato mediante aggiunta di soluzione fisiologica alle ema-



zie precedentemente conservate dopo prelievo. I risultati sono riassunti nelle Figg. 13-14. La $\text{VO}_2 \text{ max}$ incrementò del 5% e, sorprendentemente, lo stesso incremento si mantenne anche con il ritorno alla normocitemia dopo 16 settimane. L'incremento della performance dopo 1 e 7 giorni dalla reinfusione era collegata con l'incremento della $\text{VO}_2 \text{ max}$. Tuttavia, dopo 16 settimane (in condizioni di ritorno ai valori emocromocitometrici normali) la performance ritornava ai valori di prereinfusione, mentre la $\text{VO}_2 \text{ max}$ rimaneva elevata. Secondo gli Autori, la migliore prestazione dei soggetti dopo rein-

fusione era da collegarsi oltre che alla maggior disponibilità di O_2 , anche e soprattutto alle aumentate capacità tamponeggianti ematiche dovute all'aumento della quantità di Hb. Tra i vari studi comparsi in letteratura, quello di Buick et al. (16) è tra i pochi che cerca di utilizzare alcune preliminari precauzioni per evitare condizionamenti psicologici ai partecipanti lo studio.

Infatti, il complesso ceremoniale del prelievo, della preparazione, della conservazione e della reinfusione può condizionare notevolmente l'atleta e rassicurarlo circa una buona possibilità di per-

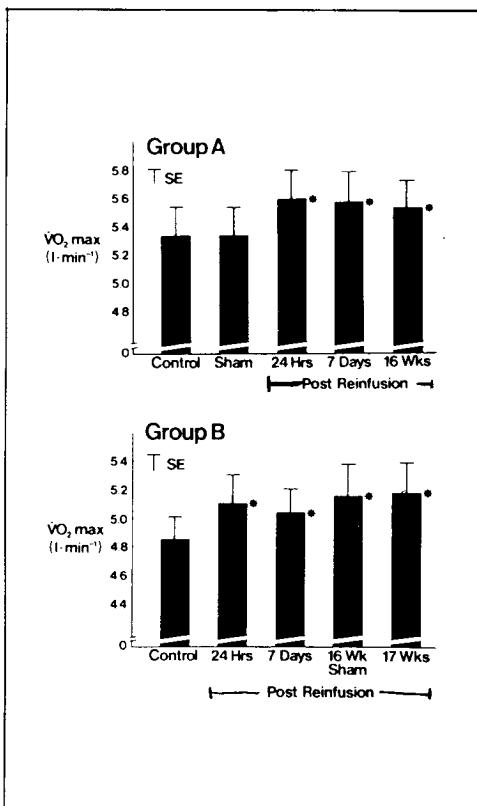


Fig. 13 - VO_2 di soggetti prima del prelievo di 1000 ml di sangue (control), sottoposti ad una falsa trasfusione (sham) e dopo reinfusione (da Buick et al.)

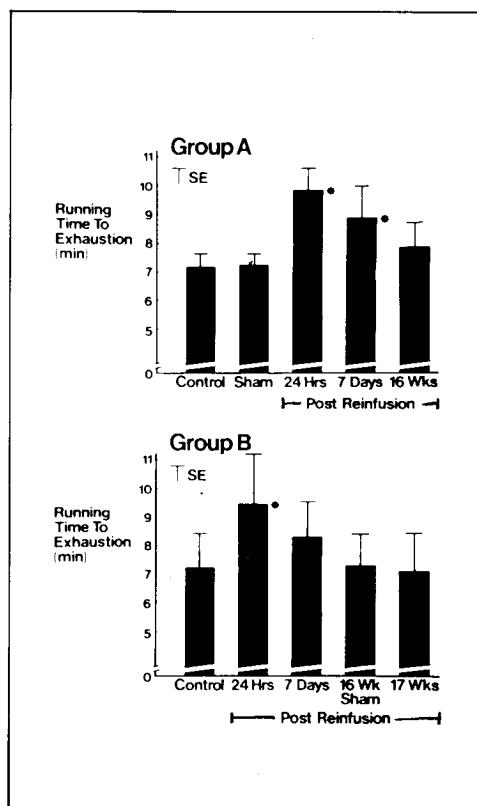


Fig. 14 - Performance di soggetti prima del prelievo di 1000ml di sangue (control) sottoposti ad una falsa trasfusione (sham) e dopo reinfusione (da Buick et al.)

Biofisiologia dell'AET

formance, pensando di avere una «marchia in più» a disposizione nel momento della performance stessa. In realtà, per una corretta definizione dei rapporti fra AET e performance, sarebbe assolutamente indispensabile che gli studi venissero condotti con il metodo *double blind* (doppio cieco), in cui ne' l'atleta ne' l'allenatore sanno se l'atleta stesso abbia subito un prelievo reale o solo simulato, e se successivamente abbia ricevuto una trasfusione reale o solo opportunamente simulata.

Nel 1982, Thomson et al. (14) hanno studiato il comportamento di alcuni para-

metri fisiologici prima e dopo reinfusione di 1000 ml di sangue in 4 giovani non allenati. Furono valutati: le concentrazioni dei gas (O_2 e CO_2) arterioso e venoso, lo stato acido-base e la risposta cardio-respiratoria, a riposo e durante una performance sub-massimale o massimale. Di tutti i parametri saggiati, solo la capacità di trasporto dell'ossigeno per 100 ml di sangue variava significativamente (Figg. 15, 16, 17, 18).

Secondo rilievi di Ekblom et al. (36), della quantità addizionale di ossigeno trasportato dal sangue ai tessuti dopo reinfusione, oltre il 50% non sarebbe uti-

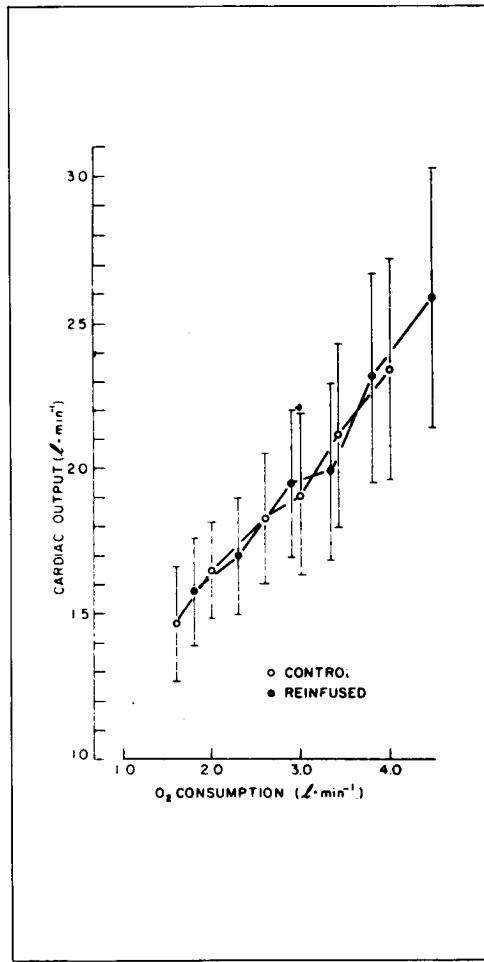


Fig. 15 - Gittata cardiaca dopo 1000 ml di sangue (da Thomson et al.)

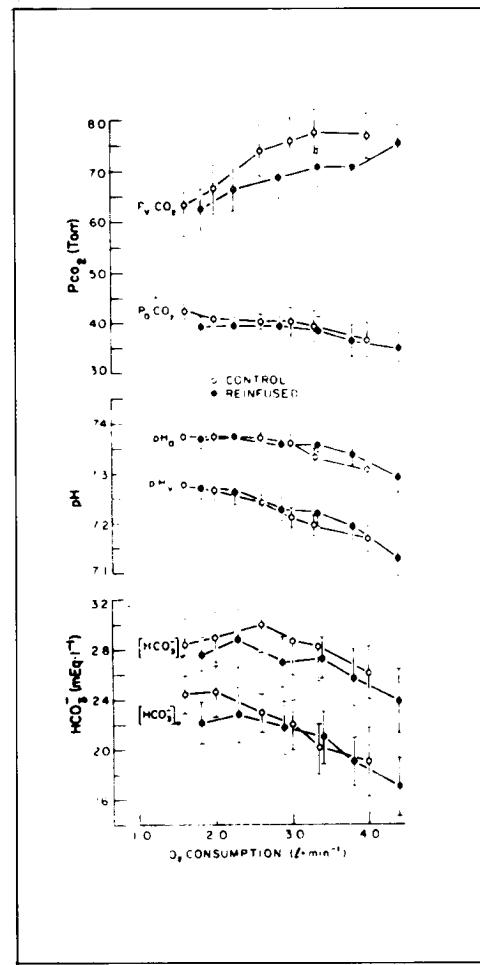


Fig. 16 - pCO_2 , pH e $[HCO_3]$, prima e dopo reinfusione. (da Thomson et al.)

lizzato dai muscoli attivi durante la performance. Inoltre, in uno studio condotto su atleti con una gittata cardiaca particolarmente alta, Spriet et al. (37) hanno concluso che dopo AET l'ossigeno trasportato in più dal sangue non si distribuisce ai muscoli attivi.

Per quanto descritto sopra e per alcune

specifiche valutazioni relative a PvO_2 , $PvCO_2$ e pH, Thomson et al. (14) hanno evidenziato come i fattori periferici (legati al metabolismo muscolare) giochino un ruolo integrativo e fondamentale nel sostenere la prestazione aerobica. Nel 1982 Robertson et al. (15) hanno studiato l'effetto di un'autoemotrasfusione di 334 ml

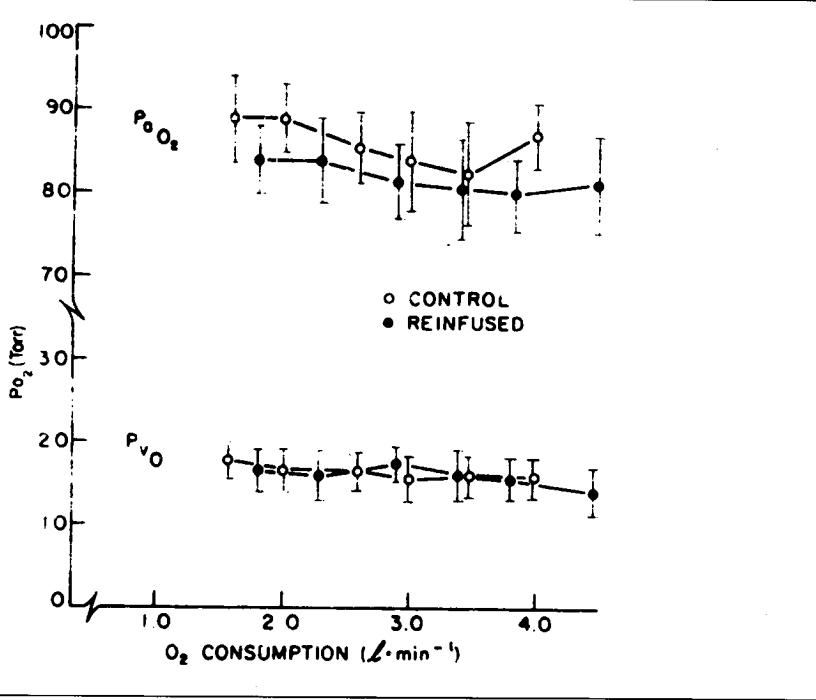


Fig. 17 - PaO_2 e PvO_2 prima e dopo la reinfusione (da Thomson et al.)

Effects of autologous blood reinfusion

Subj No	Hb, $g \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$		Hct, %		O_2 -Carrying Capacity, $ml \cdot 100 \text{ ml}^{-1}$	
	Control	Reinfused	Control	Reinfused	Control	Reinfused
1	13.9	15.8	42.6	46.0	18.6	21.2
2	15.0	17.6	41.7	48.0	20.1	22.6
3	14.9	15.6	42.8	44.9	19.9	20.9
4	15.0	16.3	42.3	45.9	20.1	21.8
Mean	14.7	16.4*	42.4	46.2	19.7	21.9*
$\pm SD$	± 0.5	± 0.9	± 0.8	± 1.3	± 0.7	± 1.2

* Significantly greater ($P < 0.05$) reinfused.

Fig. 18 - Hb, Hct e capacità di trasporto di O_2 per 1000 ml di sangue, prima e dopo reinfusione (da Thomson et al.) 339

Biofisiologia dell'AET

dopo 2, 8 e 14 giorni dalla reinfusione in soggetti femminili, l'Hct, l'Hb e la VO₂ max incrementarono, sebbene solo il 55% dell'O₂ disponibile venisse utilizzato; dopo 8 e 14 giorni dalla reinfusione l'utilizzo dell'O₂ era di circa il 65%. Secondo gli Autori, il non completo impiego della maggior quantità di O₂ disponibile dipenderebbe dalla effettiva possibilità del suo utilizzo a livello del tessuto muscolare, come indicato anche da Spriet et al. (37). Robertson et al. (15) hanno calcolato nei soggetti di sesso femminile il valore di Hct al quale il metabolismo ossidativo mitocondriale risulta essere importante come altri fattori fisiologici nel determinare la performance aerobica. Un Hct compreso fra 38 e 45% rappresenta il valore limite per la regolazione biochimica del metabolismo ossidativo muscolare. L'Hct critico per i soggetti di sesso maschile era stato precedentemente calcolato fra il 43 ed il 54%, sia in condizioni di normossia sia di ipossia (38).

Come si può dedurre dai dati relativi ad esperimenti biofisiologici condotti utilizzando l'AET su soggetti umani, non si possono descrivere dei trend omogenei nei risultati. Ciò in quanto sono stati studiati pochi soggetti ed ogni soggetto possedeva delle caratteristiche fisiologiche molto diverse e quindi attuava risposte molto diversificate. La povertà numerica e la disomogeneità dei soggetti, della tecnica trasfusiva e dei rilievi valutativi condizionano la 'notevole disomogenenità nei risultati ottenuti addirittura dallo stesso gruppo di ricercatori. Ciò può essere esemplificato da due studi di Williams et al. del 1978 (35) e del 1981 (39). Nel primo studio del 1978 (35) furono coinvolti 16 atleti di fondo, di cui 13 maratoneti. Un gruppo di atleti venne sottoposto ad autoemotrasfusione con 446 ml di sangue, senza che si riscontrassero variazioni nelle rispettive performances, nonostante che i loro valori di Hb fossero più alti rispetto al gruppo non trasfuso. Nel secondo studio del 1981 (39), furono utilizzati dodici atleti di fondo, alcuni dei quali furono trasfusi con 920 ml di sangue. La valutazione dell'effetto dell'AET fu attuata mediante una serie di quattro 5000 me-

tri, corsi su treadmill. Il gruppo dei trasfusi evidenziò delle concentrazioni di Hb più elevate rispetto ai controlli ed anche il tempo impiegato a correre i 5000 metri fu migliore di quello impiegato dai soggetti non trattati con AET.

Preso atto della enorme discrepanza dei risultati ottenuti dopo AET, ci si può porre il problema dell'influenza reciproca che possono avere i fattori centrali (VO₂ max, gittata cardiaca, O₂ arterioso, etc.) e quelli periferici (mitocondri, enzimi ossido-riduttivi, citocromi, etc.) nel determinare la performance aerobica, rimandando al altre pubblicazioni specialistiche i dati relativi allo specifico adattamento periferico in funzione del training. Mackie e Terjung (40) hanno utilizzato una preparazione neuromuscolare nella quale il sistema gastrocnemius-plantaris-soleus era stimolato artificialmente ed hanno misurato il flusso ematico in differenti tipi di fibre muscolari: le rosse a contrazione rapida (FTR), le bianche a contrazione rapida (FTW) e le rosse a contrazione lenta (STR). Il flusso ematico risultò tre volte più alto nelle fibre FTR e STR rispetto a quelle FTW ed anche durante stimolazioni a bassa frequenza il flusso ematico iniziale nelle FTR e STR era più elevato e non correlato alla frequenza di contrazione. Nel prosieguo dell'esperienza, tuttavia, il flusso ematico variava in stretta correlazione con la richiesta energetica da parte delle fibre muscolari (Fig. 19).

Sjogaard (41) valutò la VO₂ max ed alcune attività enzimatiche muscolari (citato sintasi, idrossi-acil-CoA-deidrogenasi, esochinasi e lattato deidrogenasi) in due gruppi di ciclisti; un gruppo di élite e un altro di amatori. La VO₂ max era del 30% più alta nei ciclisti di élite rispetto agli amatori; tale 30% in più si registrava però anche nell'attività di enzimi ossido-riduttivi connessi con la trasduzione di energia. Al contrario, la lattato deidrogenasi era significativamente più alta negli amatori rispetto ai ciclisti di élite. Dopo sei mesi di allenamento ed impegno agonistico, negli atleti di élite la VO₂ max non subiva variazioni significative, mentre le attività enzimatiche ossidative muscolari

incrementavano ulteriormente. Secondo l'Autore, non esisterebbero quindi delle correlazioni fra $\text{VO}_2 \text{ max}$ e capacità ossidativa muscolari, ma sarebbero gli adattamenti biochimici distrettuali a condizionare il metabolismo muscolare e la performance.

Nel 1982, Davies et al. (42) studiarono le relazioni fra capacità ossidativa muscolare, anemia, performance e $\text{VO}_2 \text{ max}$, in una condizione sperimentale caratterizzata dalla carenza di ferro. Come conseguenza di una alimentazione ferro-piva, l'Hb decrementava del 70-80%, mentre le attività enzimatiche specifiche mitocondriali (soprattutto le deidrogenasi) diminuivano del 60-85%, contemporaneamente ad un decremento delle capacità ossidative mitocondriali: inoltre, sia la performance aerobica che la $\text{VO}_2 \text{ max}$ decrementavano notevolmente. Reintegrando la dieta con ferro, si recuperavano i normali tassi di emoglobina e la $\text{VO}_2 \text{ max}$ raggiungeva i valori di controllo; tuttavia si dovevano attendere tempi notevolmente più lunghi per registrare dei

miglioramenti sostanziali nelle funzioni bioenergetiche mitocondriali (Fig. 20): solo in questo momento, però, la performance raggiungeva gli iniziali valori di controllo.

In base a queste osservazioni, Davies et al. (42) ritengono che la $\text{VO}_2 \text{ max}$ non sia così direttamente correlata alla performance aerobica, anche se la prima è spesso usata un po' troppo semplicemente nei test per la stima della seconda. La carenza di una particolare correlazione tra $\text{VO}_2 \text{ max}$ e performance aerobica era comunque già stata evidenziata in altre ricerche (43, 44), per cui non sorprende eccessivamente il fatto che fra i migliori maratoneti mondiali alcuni possiedano modesti livelli di $\text{VO}_2 \text{ max}$ (45).

Il fatto, quindi, che con l'AET si possano talvolta determinare variazioni della $\text{VO}_2 \text{ max}$ non deve far trarre conclusioni di sorta sulle effettive modificazioni della capacità di performance. Infatti, la $\text{VO}_2 \text{ max}$ è una misura che tende a coinvolgere il complesso delle strutture organismiche, mentre l'adattamento alla perfor-

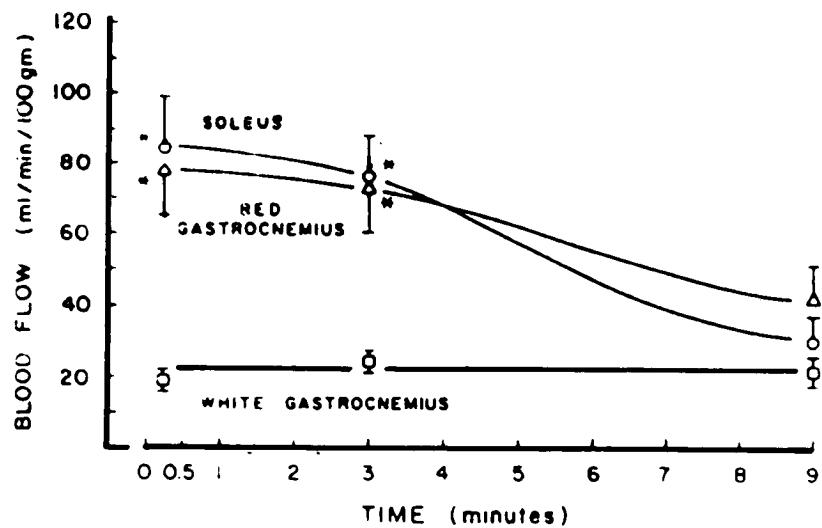


Fig. 19 - Flusso ematico (ordinata) nelle fibre muscolari STR (soleus), FTR (red gastrocnemius) e FTW (white gastrocnemius) in funzione del tempo di contrazione a 0,25 Hz di frequenza. (da Mackie e Terjung)

mance è attuato da ben specifici distretti organismici, le cui variazioni funzionali interessano solo una parte del totale consumo di O_2 .

7. Attività motoria ed anemia: la "anemia da sport"

Di AET si è anche parlato come "possibile terapia" per lo stato anemico (più o meno latente) nel quale si troverebbero alcuni atleti di fondo. Tale "indicazione terapeutica" dell'AET trova riscontro solo in sporadiche asserzioni, in quanto tutte le pubblicazioni scientifiche internazionali si occupano dell'utilizzo di AET al solo scopo di valutarne la possibilità o meno di migliorare la performance aerobica. Questa ulteriore confusione di intenti permette tuttavia di introdurre e delucidare le relazioni che intercorrono fra anemia e pratica sportiva.

In atleti di fondo, valori di Hb e di Hct al di sotto della norma erano già stati osservati e descritti nel 1949 da Berry et al. (46) e sono stati confermati più recentemente nel 1982 da Clement et al. (47, 48) e nel 1983 da Pate (49). D'altra parte, nel 1971, de Wijn et al. hanno riportato che circa il 50% degli atleti partecipanti alle Olimpiadi di Monaco possedevano concentrazioni di Hb tali da porre il sospetto di un'anemia latente (50). Inoltre, una ricerca ematologica condotta nel 1976 da Clement et al. (51) fra i componenti della squadra olimpica canadese ha evidenziato che nel complesso gli atleti possedevano dei valori medi di Hb al di sotto dei valori medi dell'intera popolazione canadese: tuttavia, nessuno era da considerarsi veramente anemico secondo i canoni fisiopatologici applicati alla popolazione sedentaria. Va però evidenziato che alcuni ricercatori, tra cui Oscai et al. (52), Dill et

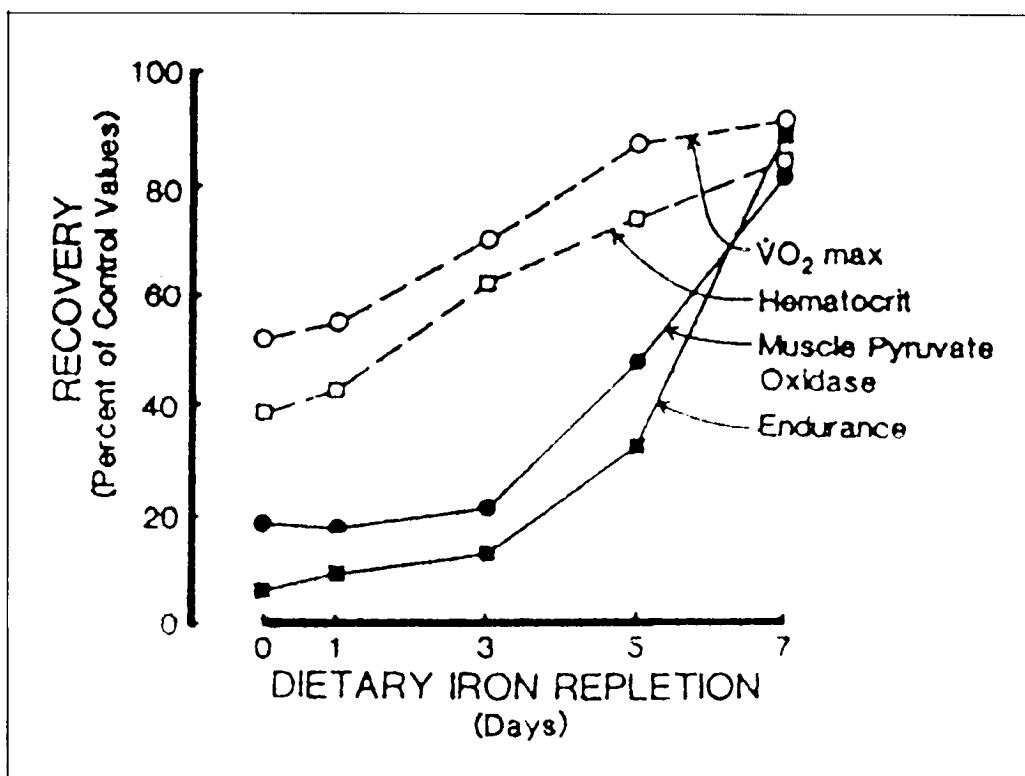


Fig. 20 - Recupero di $\dot{V}O_2 \text{ max}$, Hct, attività ossidativa piruvato + malato e performance in animali dopo reinfusione di ferro nella dieta. (da Davies et al.)

al. (53) e Brotherhood et al. (54), hanno suggerito che questa situazione hematologica può essere solo apparente, costituendo il risultato di un incremento del volume sanguigno totale (indotto dall'allenamento) senza un corrispettivo incremento nel numero degli eritrociti.

Desidero puntualizzare che il termine di "anemia da sport" indica una situazione nella quale un atleta possiede valori subnormali di Hb, senza che siano in corso particolari processi patologici. Questa situazione può essere causata dalla distruzione di eritrociti indotta, ad esempio, dallo stress che accompagna programmi di allenamento particolarmente severi: ciò può lentamente instaurare una carenza di ferro (Fe) che evolve verso uno stato di anemia ferro-priva, accompagnata talvolta anche dalla carenza di altri importanti oligoelementi. In una casistica del 1982 di Clement e Asmundson (48), circa il 30% degli atleti maschi e circa l'80% delle femmine della squadra di fondo canadese erano risultati Fe-carenti. Inoltre, secondo Packarinen (55), il 35% dei fondisti finlandesi soffrirebbe per una deplezione dei depositi di Fe corporei.

La carenza di Fe negli atleti si accompagna solitamente ad uno stato che viene definito "sub-anemico", in paragone però alla popolazione sedentaria che non ha quindi subito adattamenti vistosi nei processi di trasporto, diffusione ed utilizzo dell'ossigeno. Va inoltre rilevato che: (a) sono stati descritti soggetti Fe-carenti in assenza di uno stato anemico o sub-anemico; (b) è stata evidenziata nel 1976 da Finch et al. (56) e nel 1981 da Nilson et al. (57) la possibilità dell'instaurarsi di una carenza di Fe senza la necessaria comparsa di anemia. Tuttavia, il quadro conclamato di carenza di Fe comporta sia una ridotta capacità a sopportare intensi allenamenti, sia la comparsa di vari sintomi, quali mal di testa, facile affaticabilità, disturbi vasomotori, ecc: tale sintomatologia può comparire anche se i tassi di Hb sono nei limiti della norma (58). Che le concentrazioni di Fe siano più importanti del tasso di Hb è indicato anche dall'osservazione sperimentale che i ratti Fe-carenti evidenziano una marcata incapaci-

ità a sopportare i ritmi di corsa svolti dai ratti normali, anche se prima della performance nei ratti Fe-carenti i tassi di Hb vengono riportati nei limiti della norma. La carenza di ferro e/o di altri oligoelementi può cioè alterare la funzionalità e l'adattamento mitocondriale di un vasto gruppo di enzimi, coenzimi e citocromi che sono implicati in una serie di tappe fondamentali per la trasduzione aerobica di energia.

Certamente i risultati fino ad ora ottenuti sono ancora insufficienti per una sicura definizione del problema dell'anemia da attività motoria; tuttavia essi suggeriscono che decrementi nelle concentrazioni di mioglobina e nella funzionalità di enzimi, coenzimi, citocromi, ecc., sono particolarmente importanti nel determinare i decadimenti della performance dei soggetti Fe-carenti, anche se tali soggetti mostrano tassi di Hb nella norma. È chiaro però che una persistente mancanza od insufficienza di Fe e/o di oligoelementi può portare ad una situazione di anemia, secondo la accezione fisiopatologica tradizionale. In questo caso sono evidenti le correlazioni fra tassi di Hb e performance (59,60,61,62), anche se bassi livelli di Hb si possono accompagnare ad aggiustamenti fisiologici tendenti a mantenere sufficienti l'apporto e l'utilizzo di O₂ nei tessuti, mediante: modificazioni nella gittata cardiaca, incremento dei livelli di DPG eritrocitario, aumento della capacità di estrazione dell'O₂ ematico, ecc.

Quindi, negli atleti che presentano le caratteristiche sopra esposte, l'obbiettivo terapeutico di base è costituito dalla ricostituzione delle riserve di Fe e di altri oligoelementi. Sebbene una dieta specificatamente "arricchita" possa essere idonea a mantenere adeguate le riserve di Fe e di oligoelementi, in pratica subentrano varie difficoltà legate all'assorbimento intestinale, alla distribuzione compartmentale ed all'utilizzo degli oligoelementi stessi.

In tal caso si possono istituire adeguate terapie di cui non è il caso di discutere in questa trattazione.

Infine, si può rilevare che l'utilizzo dell'AET quale "terapia" delle anemie Fe-

Biofisiologia dell'AET

prive (o, più estensivamente, metallo-prive) è improponibile per varie motivazioni razionali, di cui ne citiamo solamente alcune. Prima di tutto, la carenza di Fe (o di altri oligoelementi) induce alterazioni anche (e talvolta, solo) in sistemi biologici tissutali della massima importanza ai fini prestativi, quali citocromi, enzimi, coenzimi, ecc. La carenza emoglobinica, se presente, è quindi solo un aspetto del problema che si sviluppa cronicamente e, quindi, va risolto in termini di una terapia fattibile di attuazione continuativa con la dieta e/o con medicamenti appropriati. Secondariamente, la reinfusione di sangue impone un preventivo massiccio prelievo di 500-1000 ml di sangue: il chè in un atleta anemico è definibile per lo meno come "incongruente". Se il salasso venisse poi ripetuto in un soggetto anemico si porrebbero degli interrogativi inquietanti sulle capacità di risposta e sul destino futuro del suo tessuto emopoietico, affetto da carenza di funzionalità. Inoltre, nei confronti di interventi dietetici e/o medicamentosi, l'AET espone il soggetto ad alcuni rischi per possibile contaminazione batterica dovuta alle manipolazioni durante prelievo e preparazione; per reazioni da pirogeni; per lisi dei globuli rossi da difetti di conservazione; per sensibilizzazione nei confronti di sostanze esogene atte ad assicurare la conservazione; per lungo stoccaggio, ecc. Non sembra quindi più logico presupporre che la proposta di utilizzo dell'AET nella "terapia" delle anemie Fe-prive rappresenti un razionale intervento terapeutico.

Conclusione

Dalla disamina dei dati qui discussi si possono trarre due ordini di conclusioni. In primo luogo esiste una relativa unitarietà di vedute per quanto concerne i meccanismi biochimici e fisiologici che regolano la captazione ed il trasporto dell'ossigeno dall'ambiente esterno ai tessuti che lo devono utilizzare. In condizioni fisiologiche, tali meccanismi sono finemente autoregolati ed adattati al tra-

344

ning in modo da mantenere un'ossigenazione consona alle richieste funzionali.

Vi è invece una certa discordanza di vedute per quanto riguarda gli effetti dell'autoemotrasfusione su tali meccanismi biofisiologici. Questa divergenza di opinioni scaturisce dal fatto che per le varie ricerche si sono utilizzate: (a) differenti modalità di preparazione e conservazione dei globuli rossi, con differenti quantità di sangue trasfuso; (b) differenti condizioni biofisiologiche, tecniche e temporali per quantizzare gli effetti dell'AET; (c) disomogenee classi di soggetti da sottoporre al trattamento; (d) imprecise individualizzazioni dei risultati, dal momento che la dizione di "atleta" e di "allenato" è vaga e superficiale, se si considera la complessità psicofisica di un "atleta" in generale e di un "atleta al vertice" in particolare. Tuttavia, non risulta sufficientemente dimostrata l'esistenza reale del presupposto "errore" fisiologico di cui ho fatto cenno all'inizio e che consisterebbe in un mancato adattamento al training di endurance del sistema di trasporto ematico dell'O₂, in concomitanza con un adattamento dei fattori a monte (cardio-respiratorio e cardio-circolatorio) ed a valle (diffusione tissutale dell'O₂, enzimi e citocromi mitocondriali, carriers per gli adenilati). Il problema è comunque ancora aperto e le ricerche future, attuate con metodologie sempre più raffinate, potranno far luce, specialmente se i protocolli sperimentali saranno formulati in maniera rigorosa ed incontrovertibile.

In ogni caso, con questo articolo si spera di avere raggiunto lo scopo di far individuare al lettore gli elementi biologici più semplici per "leggere" in chiave obiettiva ed autonoma le risultanze tecniche e scientifiche che sono scaturite e scaturiranno dagli studi e dalle ricerche.

Indirizzo dell'Autore

Dott. Fulvio Marzatico
Istituto di Farmacologia
Facoltà di Scienze MMFFNN
Piazza Botta, 11
27100 PAVIA

Bibliografia

1. Lefant C., Torrance J.D., Reynafarje C.; *J. appl. Physiol.* 30, 625 (1971).
2. Sproule B.J., Mitchell J.H., Miller W.F.; *J. Clin. Invest.* 39, 378 (1960).
3. Eaton J.W., Faulkner J.A., Brewer G.J.; *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 132, 886 (1969).
4. Faulkner J.A., Brewer G.J., Eaton J.W.; in "Red Cell Metabolism and Function" (ed. Brewer G.J.) p. 213 (1970), Plenum Press, New York.
5. Shappel S.D., Murray J.A., Bellingham A.J., Woodson R.D., Detter C., Lefant C.; *J. appl. Physiol.* 30, 827 (1971).
6. Bellingham A.J., Detter J.C., Lefant C.; *J. Clin. Invest.* 50, 700 (1971).
7. Brewer G.J., Oelshlegel E.B., Schoomaker E.B., Knutson C.A.; in "Hemoglobin and Red Cell Structure and Function" (ed. Brewer G.J.) p. 99 (1972), Plenum Press, New York.
8. Rand P.W., Norton J.M., Barker N., Lovell M.; *Am. J. Physiol.* 224, 1334 (1973).
9. Chanutin A., Curnish R.R.; *Arch. Biochem. Biophys.* 121, 96 (1967).
10. Benesch R., Benesch R.E.; *Biophys. Res. Commun.* 26, 162 (1967).
11. Pendleton R., Newman D., Shezman S., Brown E., Maya W.; *Pharmacologist* 13, 378 (1971).
12. Oski F.A., Miller L.D., Delivarria-Papadopoulos M.; *Science* 175, 1372 (1972).
13. Svedenhag J., Henriksson J., Sylven C.; *Acta Physiol. Scand.* 117, 213 (1983).
14. Thomson J.M., Stone J.A., Ginsberg A.D., Hamilton P.; *J. appl. Physiol.* 53, 1213 (1982).
15. Robertson R.J., Gilcher R., Metz K.F., Cosper-
sen C.J., Allison T.G., Abbott R.A., Skrinar G.S.,
Khause J.R., Nixon P.A.; *J. appl. Physiol.* 57, 568
(1984).
16. Buick F.J., Gledhill N., Froese A.B., Spriet L.,
Meyers E.C.; *J. appl. Physiol.* 48, 636 (1980).
17. Stone H.O., Thomson H.K., Schmidt-Nielsen K.;
Am. J. Physiol. 214, 913 (1968).
18. Mohsenin V., Gonzales R.R.; *J. appl. Physiol.* 56, 102 (1984).
19. Gleim G.W., Zabetakis P.M., De Pasquale E.E.,
Michelis M.F., Nicholas J.A.; *J. appl. Physiol.* 56,
57 (1984).
20. Gross M.P., Marcus M.L., Heistad D.D.; *J. appl. Physiol.* 48, 13 (1980).
21. Evarts E.V.; in "The Nervous System. The basic
Neurosciences" (ed. Tower D.B.) vol. 1, p. 221
(1975) Raven Press, New York.
22. Lassen M.A.; *Circ. Res.* 34, 749 (1974).
23. Sokoloff L.; *J. Neurochem.* 29, 13 (1977).
24. Mueller S.M., Heistad D.D., Marcus M.L.; *Circ. Res.* 41, 350 (1977).
25. Kontos H.A., Wei E.P., Navari R.M., Levasseur
J.E., Rosenblum W.I., Patterson J.L.; *Am. J. Physiol.* 234, 4371 (1978).
26. Gross P.M., Heistad D.D., Strait M.R., Marcus
M.L., Brody M.J.; *Circ. Res.* 44, 288 (1979).
27. Globus M., Melamed E., Keren A., Tzivari D.,
Gronot C., Leavy S., Stein S.; *J. Cereb. Blood.
Flow Metab.* 3, 287 (1983).
28. Cremer J.E., Seville M.P.; *J. Cereb. Blood Flow
Metab.* 3, 254 (1983).
29. Pace N., Lozner E.L., Consolazio W.V., Pitts
G.C., Pecora L.J.; *Am. J. Physiol.* 148, 152
(1947).
30. Ekblom B., Goldborg A.N., Gullbring B.; *J. appl.
Physiol.* 33, 175 (1972).
31. Robinson B.F., Epstein S.E., Kahler R.L., Braun-
wald E.; *Circul. Res.* 19, 26 (1966).
32. Rowell L.; Thesis Minneapolis: Univ. of Minne-
sota 1962.
33. Ekblom B., Huot R., Stein E.M., Thorstensson
A.T.; *J. appl. Physiol.* 39, 71 (1975).
34. Williams M.H., Goodwin A.R., Perkins R., Bocrie
J.; *Med. Sci. Sports* 5, 181, (1973).
35. Williams M.H., Lindheim M., Schuster R.; *Med.
Sci. Sports* 10, 113 (1978).
36. Ekblom B., Wilson G., Astrand P.-O.; *J. appl.
Physiol.* 40, 379 (1976).
37. Spriet L.L., Gledhill N., Froese A.B., Wilkes D.L.,
Meyers C.; *Med. Sci. Sports Exercise* 12, 122
(1980).
38. Robertson R.J., Gilcher R., Metz K.F., Skrinar G.S.,
Allison T.G., Bahnsen H.T., Abbott R.A.,
Becker R., Falkel J.E.; *J. appl. Physiol.* 53 490
(1982).
39. Williams M.H., Wesseldine S., Somme T., Schuster R.;
Med. Sci. Sports Exer. 13, 169 (1981).
40. Mackie B.G., Terjung R.L.; *J. appl. Physiol.* 245,
4265 (1983).
41. Sjogaard G.; *Acta Physiol. Scand. Abstracts del
Congresso della Società di Fisiologia Svedese.*
42. Davies K.J.A., Magure J.J., Brooks G.A., Dal-
Iman P.R., Packer L.; *J. appl. Physiol.* 242, E418
(1982).
43. Davies K.J.A.; PhD Dissertation, Berkley: Univer-
sity of California 1981.
44. Davies K.J.A., Packer L., Brooks G.A.; *Arch.
Biochem. Biophys.* 215, 260 (1982).
45. Costill D.L., Fink W.J., Pollock M.L.; *Med. Sci.
Sports* 8, 96 (1976).
46. Berry W., Beveridge J., Bransby E., Chalmers
A., Nadham B., Magee H., Townsend H., Daub-
ney C.; *Brit. Med. J.* 1, 300 (1949).
47. Clement D.B., Taunton J.E., Poskitt K.; *Canad.
Family Physician* 28, 1008 (1982).
48. Clement D.B., Asmundson R.C.; *Physician and
Sportmedicine* 10, 37 (1982).
49. Pate R.; *Physician and Sportmedicine* 11, 115
(1983).
50. De Wijn J.F., de Longste J.L., Mosterd W., Wille-
brand D.; *Nutrition and Metabolism* 13, 129
(1971).

51. Clement D.B., Asmundson R.C., Medhurst C.W.; Canadian Medical Association Journal 117, 614 (1977).
52. Oscai L.B., Williams B.T., Hertig B.A.; J. appl. Physiol. 24, 622 (1968).
53. Dill D.B., Braithwaite K., Adams W.C., Bernauer E.M. Medicine and Science in Sports 6, 1 (1974).
54. Brotherhood J., Brozovic B., Pugh L.G.C.; Clinical Science and Molecular Medicine 48, 139 (1975).
55. Pakarinen A.; Dati non pubblicati (1983).
56. Finch C.A., Miller L.R., Inamdar A.R., Person R., Seiler K., Mackler B.; J. Clin. Invest. 58, 447 (1976).
57. Nilson K., Schoene R.B., Robertson H.T., Escourron P., Smith N.J.; Med. Sci. Sports Exer. 13, 92 (1981).
58. Conrad M.E., Barton J.C.; J. Hemat. 10, 199 (1981).
59. Andersen H.T., Barkve H.; Scand. J. Clin. Lab. Invest. 25 (suppl. 114), 1 (1970).
60. Edgerton V.R., Bryant S.L., Gillespie C.A., Gardner G.W.; J. Nutr. 102, 381 (1972).
61. Gardner G., Edgerton V., Senewiratne B., Barnard R., Ohira Y.; Am. J. Clin. Nutr. 30, 910, (1977).
62. Edgerton V.R., Gardner G.W., Ohira Y., Gunawardma K.A., Senewiratane B.; Brit. Med. J. 2, 1546 (1979).