

VARIAZIONI NELL'UTILIZZAZIONE DELL'O₂ MEDIANTE L'USO DI UN ANTINFIAMMATORIO NON-STEROIDEO

G. MONTANARI *, G.G. CORBUCCI *, M. COZZI **, E. SPIGARELLI *

* Centro di Fisiologia e Clinica applicate allo Sport - Gubbio

** Centro Studi & Ricerche - FIDAL

In un nostro precedente studio condotto su calciatori semi-professionisti (Montanari 1979) fummo in grado di dimostrare, seppure in maniera indiretta, l'influenza positiva esercitata sulla « performance » muscolare e sui tempi di recupero da una nuova molecola classificata tra i FANS (farmaci antinfiammatori non-steroidi), cioè il Diflunisal (2,4 difluorofenil-acido salicilico) *. Dai dati ottenuti da tale sperimentazione, ricavammo la convinzione che l'effetto positivo anzidetto fosse da riferire ad una facilitata utilizzazione cellulare dell'O₂, operata dal Diflunisal, mediante meccanismi farmacodinamici che chiariremo più avanti, suffragando una nostra ipotesi di lavoro sul meccanismo d'azione del farmaco stesso (Corbucci 1978), successivamente messa in evidenza in altre patologie (Corbucci 1979). Abbiamo inteso realizzare questa nostra esperienza su un atleta di valore internazionale, Franco Fava che, pervenuto alla nostra osservazione, presentava i segni chimico-clinici di un deficit di utilizzazione cellulare dell'O₂. Durante uno « stage » medico-sportivo, nel quale abbiamo sottoposto un gruppo di atleti FIDAL (fondisti e mezzofondisti) a tests di valutazione della condizione fisica, prima ed immediatamente dopo lo sforzo, ed i cui risultati sono in parte riferiti in altra pubblicazione (Sorbini 1980), abbiamo indagato con particolare attenzione la condizione fisica e metabolica del Fava. L'atleta, uno dei più rappresentativi esponenti del mezzofondo italiano degli ultimi anni, denunciava da circa 20 mesi un drammatico calo di rendimento sportivo, come viene evidenziato nella tabella 1.

Metodi di indagine

L'atleta è stato valutato per i parametri concernenti: fisiopatologia respiratoria, fisiopatologia cardiovascolare e profilo biochimico-metabolico. I tests sono stati effettuati in condizioni basali ed immediatamente al termine dello sforzo. Precedentemente all'atleta era stato consigliato di svolgere la consueta attività sportiva e di non attenersi a diete e/o terapie di alcun genere. Lo sforzo è consistito in una corsa su strada di km. 23, in coppia con altro atleta fondista di valore nazionale. La distanza è stata coperta dal Fava in 1h20'4", in condizioni di vento prevalentemente a sfavore, con temperatura media di 16°C e umi-

Tabella 1 - Risultati atletici (vengono presi in considerazione i migliori risultati) dell'atleta Franco Fava nel triennio 1977-79

Prest.	Anno	1977	1978	1979
m. 3000		7'46"2	7'50"8	7'50"9
m. 5000		13'21"98	13'41"5	13'53"2
m. 10000		27'42"6	28'52"	29'6"
Maratona		2h2'25" (2.469 m. più corta)	ritirato	nessuna
Gare internaz. sostenute		28	13 (2 ritiri)	7 (1 ritiro)

dità del 65%, su fondo stradale misto. L'atleta ha completato la corsa nell'ambulatorio adibito alla rilevazione dei dati chimico-clinici.

Risultati:

Dati ematochimici: v. tabella 2.

Dati di fisiopatologia respiratoria: v. tabella 3.

Dati cardiologici: il Fava riferiva, come causa di alcune interruzioni di gara, episodi di tachicardia parossistica, senza riscontro organico. Al fine di valutare la situazione cardiovascolare, è stato sottoposto a: ECG di base; ECG continuo, durante lo sforzo, mediante Holter ** a due canali; ECG dopo sforzo (durante la fase di recupero); valutazione continua dei parametri pressori arteriosi; Ecofonocardiografia di base e subito dopo sforzo; studio del sistema di conduzione intracardiaco (fascio di His), con metodo non invasivo ***; teletermometria cutanea di base e dopo sforzo (arti inferiori) al fine di osservare la dinamica vascolare periferica dell'atleta.

Discussione

Dalla somma dei risultati ottenuti è stato possibile desumere le seguenti considerazioni:

- 1) l'analisi globale della performance cardio-vascolare, estrapolata dall'esame fisico, da quello strumentale radiologico, da quello poligrafico e ecofonocardiografico, nonché dalle variazioni emogasanalitiche, dai dati catecolaminici e da alcuni parametri dell'equilibrio idrico-salino, attestava l'esistenza di una « sindrome da pre-eccitazione », quale presunta causa patogenetica degli episodi di tachicardia parossistica riferiti dall'atleta.

A tale sindrome però veniva attribuito un significato metabolico e non organico, visto il comportamento della potassiemia durante lo sforzo.

Tabella 2 - Dati ematochimici dell'atleta Franco Fava (1° numero: valore basale, 2° numero: dopo sforzo)

Hb: 86; 82	VES: 10; 18	pH art.	7.393	7.379
G.R.: 4.420.000; 4.000.000	Glicemia: 0.79; 0.40	pO ₂ art.	78	96
G.B.: 6.000; 6.440	Azotemia: 0.30; 0.70	pCO ₂ art.	40.3	31.7
Valore Globulare: 0.97; 0.92	Uricemia: 6.0; 5.8	HCO ₃ art.	23.5	17.9
Piastrine: 230.000; 260.000	Creatininemia: 1.1; 1.2			
Ht: 39; 42	Prot. tot.: 7.1; 6.2	pH ven.	7.340	7.378
Tempo di Protrombina: 13"	Lipidi tot.: 530; 480	pO ₂ ven.	26	73
Attività Protrombinica: 80	Colesterolemia: 138; 120	pCO ₂ ven.	53.5	32.8
PTT: 37"; 34"	Trigliceridi: 60; 44	HCO ₃ ven.	27.7	18.5
Adesività piastrinica: 64.5; 59.1	Bilirub. tot.: 0.7; 1.4	LATTATI:	1.35	5.43
PF4: 75; 99	Calcemia: 10.7; 9.2	EB:	+2.3	+2.8
βTG: 178; 236	Potassiemia: 3.7; 3.3			
AT III (amidolitica): 107; 112	Cloruremia: 109; 114			
AT III (immunologica): 22.3; 19.6	Sodiemia: 142; 144			
Antiplasmine: 90; 46	Amilasi: 110; 240			
Lisi su piastra: 217; 256	GOT: 6; 14			
	GPT: 4; 10			
	CPK: 60; 453			
	LDH: 128; 210			
	CPK-MB: 5; 8			
	T ₄ : 6.7; 9			
	γGT: 44; 46			

L'apparato cardio-vascolare risultava comunque indenne e nei limiti della norma.

- 2) Le prove di funzionalità respiratoria, concernenti i valori e le capacità polmonari, le curve flusso-volume, gli indici relativi alla funzionalità delle piccole vie aeree, gli indici di distribuzione intrapolmonare dell'aria inspirata e dei parametri relativi alla « regolazione » della respirazione, confermavano l'estraneità dell'apparato respiratorio dal decadimento della performance atletica denunciata dal Fava. Infatti i risultati ottenuti dall'esame di tale apparato, analizzati in funzione della specialità praticata e comparati con quelli di altri atleti mezzofondisti e fondisti di livello nazionale, rientravano tutti nei limiti della norma.
- 3) I dati ematochimici, ottenuti in condizioni basali e immediatamente successivi allo sforzo, mettevano in evidenza:
 - la quasi sovrapposibilità di pO₂ arteriosa basale con pCO₂ venosa dopo sforzo;
 - un valore di appena il 20% di inferiorità della pO₂ arteriosa basale rispetto alla pO₂ venosa dopo sforzo;
 - un rapporto di 1/3 tra pO₂ venosa basale e pO₂ venosa dopo sforzo;
 - una differenziale di appena il 25% tra pO₂ arteriosa dopo sforzo e pO₂ venosa dopo sforzo;
 - un rapporto di 1/2 tra pO₂ arteriosa basale e pCO₂ arteriosa basale;
 - valori di EB sempre positivi, sia prima che dopo lo sforzo;

Tabella 3 - Dati di Fisiopatologia Respiratoria

LABORATORIO FISIOPATOLOGIA RESPIRATORIA C.N.R.
 Unità Operativa Perugia (Responsabile: Prof. C.A. Sorbini)
 Pulmonary Function Report

Name: Fava Franco	ID: 0234
Sex: Male	Age: 28.0 Years
Height: 67.3 in. 171.0 cm.	Weight: 132.7 Lbs. 60.3 kg.
Diagnosis: Atleta	Smoker: No
Tested by: CT	Physician: FIDAL
Date: 20-5-1980	Temp.: 64 degF 18.0 degC
Pres.: 28.4 inHg 722 mmHg	%Humidity: 65
BSA (Dubois) 1.71 M.2	

	ACTUAL	PRE-BRONC %PRED	PRED
FVC L.	5.19	103.3	5.02
FEV 1 L.	3.79	93.9	4.04
FEV1/FVC %	73.08	90.9	80.39
FEV 3 L.	4.97		
FEV3/FVC %	95.81		
FEF.2-1.2 L/S	7.65	95.3	8.03
FEF25-75 L/S	3.04	68.7	4.42
FEF75-85 L/S	1.41	98.2	1.44
PF L/S	10.41		
MEF 50% L/S	3.17		
MEF 75% L/S	1.82		
FVC TIME SEC.	5.30	106.0	5.00
MET SEC.	0.99		
IVC L.	5.58	111.1	5.02
MIF 50% L/S	9.11		
Vt L. (Spir)	0.79		
RR L. (Spir)	12.41		
ERV L. (Spir)	2.31	127.6	1.81
IRV L. (Spir)	2.46		
IC L. (Spir)	3.25		
VC L. (Spir)	5.55	110.5	5.02
RV L. (Calc)	2.53	147.4	1.72
FRC L. (NWm)	4.84	137.2	3.53
TLC L. (Calc)	8.08	124.7	6.48
CC L. (Calc)	3.04		
CV L. (NWs)	0.51		
AAVV L. (NWm)	32.73		
ADS L. (NWm)	0.15		
N2 Diff (NWs)	1.09		
IDI (NWm)	1.69		
RV/TLC% (Calc)	31.34	118.2	26.51
CV/VC% (Calc)	9.13	84.4	10.82
CC/TLC% (Calc)	37.61	129.5	29.05
Final %N2, NWm	0.95		
NWm Time (Min)	5.01		
NWm Tissue N2 Correction	0.17		

- un profilo lattacidemico sovrapponibile a quello di un mezzofondista veloce, che non a quello di un mezzofondista-fondista;
- il valore globulare del Fava era nettamente inferiore a quello di tutti gli altri atleti testati ($1 <$), l'ematocrito tendeva ai valori più bassi e la potassiemia, sia prima che dopo lo sforzo, poteva considerarsi sicuramente al disotto della norma;
- i tassi di catecolamine urinarie erano inferiori di circa il 20% rispetto a quelli ottenuti, nelle medesime condizioni, dagli altri atleti.

Dal quadro ematochimico del Fava, a questo punto, poteva dedursi una destabilizzazione cellulare relativa, dovuta ad una scarsa utilizzazione dell'O₂ da parte della cellula stessa. In base a questa convinzione ed in forza delle precedenti esperienze acquisite sull'uso del Diflunisal in patologie caratterizzate da uno stato di sofferenza cellulare relativa con scarsa utilizzazione dell'O₂ interstiziale, abbiamo ritenuto opportuno somministrare il Diflunisal al Fava, anche in considerazione degli scarsi o nulli effetti collaterali che la molecola stessa ha dimostrato di possedere, rispetto all'ASA e ad altri aspirino-simili. Il Diflunisal è un inibitore reversibile della ciclossigenasi e/o lipossigenasi e richiede, a tal fine, la presenza di fattori ossidabili a differenza della maggior parte degli altri FANS. Partendo dal presupposto che il radicale ossidrilico (OH), inteso quale funzione ossidante liberata dall'idroperossiacido intermedio PGG₂, è un potente mediatore dell'infiammazione e considerato che il fenolo, unitamente ad altri fattori ossidabili dello stesso tipo, è un efficace « neutralizzatore » del radicale medesimo, si è appurato che il Diflunisal richiede la presenza del fenolo per esplicare la sua attività di inibitore della ciclossigenasi (Egan 1978).

Ulteriori indagini di ordine chimico (Piccotti 1980) hanno accertato che la struttura molecolare del Diflunisal è tale da potere dare facilmente luogo a elementi a « radicali liberi », a causa della proprietà della molecola di passare dallo stato fisico-chimico di fenolo a chinone e viceversa. Questa caratteristica può spiegare la già accennata farmacodinamica del Diflunisal, legata alla presenza del fenolo, e può chiarire l'affinità della molecola stessa per l'O^{- -} (ossigeno molecolare). Infatti, essendo l'O₂ un elemento paramagnetico con due elettroni spaiati, uno in ogni atomo, un deficit relativo e/o assoluto di coupling tra O^{- -} e Citocromo P-450 può dare luogo alla formazione di metaboliti a « radicali liberi » dell'O₂, agenti sulle strutture polipeptidiche e fosfolipidiche delle membrane cellulari e/o organulari, in connessione con un alterato metabolismo elettroionico della ATPasi H⁺/e⁻.

In sintesi, il Diflunisal presumibilmente agisce quale « scavenger » di « radicali liberi » prodotti dal deficit relativo di captazione, trasporto e utilizzazione cellulare dell'O₂ interstiziale. La neutralizzazione dei radicali descritti, operata dal farmaco, può quindi spezzare la « chain reaction » di autodistruzione ossidativa delle strutture cellulari e quindi l'alterazione delle loro caratteristiche morfofunzionali.

Nel caso del particolare quadro metabolico che l'atleta fondista o mezzofondista offre all'attenzione del ricercatore, il Diflunisal sembra poter agire quindi sia sulla « performance » muscolare (soprattutto nello

sforzo protratto), sia sulle modalità e i tempi di recupero successivi allo sforzo stesso.

La condizione ematochimica e quindi metabolica di Franco Fava è sembrata trovare la sua precisa collocazione terapeutica, relativamente alla farmacodinamica del Diflunisal, nelle ragioni fisico-chimiche sopra esposte, le quali determinano lo stato di destabilizzazione cellulare e quindi il calo di « performance » muscolare dell'atleta. In base a ciò, al Fava è stato somministrato Diflunisal, previo periodo di « wash out » farmacologico (10 gg.), consigliando contemporaneamente di condurre una normale vita atletica e di relazione. Lo schema terapeutico adottato è indicato in Tabella 4.

Tabella 4 - Schema terapeutico adottato da Franco Fava

Dal 1° al 4° giorno di terapia: Diflunisal 250 mg. x 4
 Dal 5° al 20° giorno di terapia: Diflunisal 250 mg. x 2
 Dal 21° al 30° giorno di terapia: Diflunisal 250 mg. x 1

Il farmaco è stato somministrato dopo i pasti principali e nel suddetto periodo non è stata praticata nessun'altra terapia.

Dopo il detto periodo di terapia, Franco Fava è tornato a controllo presso di noi ed è stato sottoposto, da parte dei medesimi osservatori, alla serie di tests ematochimici, cardiologici e respiratori sostenuti nel precedente « stage » e con identiche modalità.

I risultati di fisiopatologia respiratoria e cardiovascolare non si sono significativamente discostati da quelli ottenuti durante il primo test, mentre degne di nota sono state le variazioni d'ordine ematochimico, riassunte in Tabella 5.

Tabella 5 - Dati ematochimici dell'atleta Franco Fava dopo terapia (1° numero: valore basale; 2° numero: dopo sforzo)

Hb: 101; 98	VES: 5; 8	pH art.	7.387	7.349
G.R.: 5.060.000; 4.940.000	Glicemia: 0.90; 0.60	pO ₂ art.	103	96
G.B.: 5.400; 5.600	Azotemia: 0.36; 0.84	pCO ₂ art.	40.5	31.4
Valore Globulare: 1.00; 0.98	Uricemia: 5.6; 5.2	HCO ₃ art.	23.4	16.6
Piastrine: 220.000; 230.000	Creatininemia: 1.5; 1.8	pH ven.	7.366	7.340
Ht: 43; 45	Prot. tot.: 7.2; 6.8	pO ₂ ven.	74.2	42
Tempo di Protrombina: 12"5;	Lipidi tot.: 500; 470	pCO ₂ ven.	68	58.1
Attività Protrombinica: 85;	Colesterolemia: 135; 122	HCO ₃ ven.	22.4	14.1
PTT: 32"; 30"	Trigliceridi: 68; 52	LATTATI:	0.93	3.15
Adesività piastrinica: 64.2; 37.1	Bilirb. tot.: 0.8; 1.4	EB:	+3.6	-4.5
PF4: 76; 41	Calcemia: 10.2; 9.8			
βTG: 177; 84	Potassiemia: 4.0; 3.8			
AT III (amidolitica): 110; 143	Cloruremia: 111; 116			
AT III (immunologica): 22.1; 22.0	Sodiemia: 140; 144			
Antiplasmine: 88; 22	Amilasi: 77; 121			
Lisi su piastra: 215; 240	GOT: 7; 12			
	GPT: 3; 10			
	CPK: 42; 218			
	LDH: 124; 185			
	γGT: 36; 41			

Dalla comparazione tra i valori ottenuti nei due « stage » di studio si è potuto evidenziare nella serie di tests di controllo quanto segue:

- una differenziazione tra pO_2 arteriosa basale e pCO_2 venosa dopo sforzo pari a circa il 60%;
- la pO_2 arteriosa basale superiore a quella dopo sforzo;
- la pO_2 venosa basale superiore in rapporto di 2/1 rispetto a quella dopo sforzo;
- la pO_2 arteriosa dopo sforzo superiore nella misura del 100% circa rispetto a quella venosa dopo sforzo;
- la pCO_2 arteriosa basale alla pO_2 arteriosa basale in rapporto di oltre 1/2,5;
- valori di EB che, a causa dello sforzo sostenuto, significativamente si negativizzano;
- profilo lattacidemico paragonabile a quello di un mezzofondista-fondista;
- livelli di catecolamine urinarie nella norma e sovrapponibili a quelli ottenuti dagli altri atleti;
- valore globulare pari a 1, ematocrito nei limiti della norma, così come la potassiemia, sia prima che dopo lo sforzo.

A completamento dei suddetti dati d'ordine chimico-clinico, si riportano (v. Tabella 6) i risultati atletici ottenuti dal Fava nel periodo luglio-settembre 1980, confrontandoli con quelli dell'attività agonistica 1979. Si fa notare, a questo riguardo, che Franco Fava, nel periodo del 1980 preso in esame, non poteva ovviamente essere al meglio della propria « forma » atletica per motivazioni d'ordine fisico e psicologico. Comunque, l'analisi dei dati ottenuti ed il criterio « ex adiuvantibus » ci permettono di affermare che l'indirizzo diagnostico (scarsa utilizzazione cellulare dell' O_2), così come quello terapeutico (Diflunisal inteso come « scavenger » di radicali liberi dell' O^-) ha soddisfatto le nostre aspettative cliniche e risposto in maniera esauriente ai quesiti d'ordine biochimico e farmacodinamico che « il caso Fava » ci aveva posto. L'impiego della suddetta molecola in questo caso specifico ha infatti confermato,

Tabella 6 - Risultati (vengono presi in considerazione i migliori risultati) dell'atleta Franco Fava nel periodo 1979-80

Prest.	Anno	1979	1980 (Marzo-Maggio)	1980 (Giugno-Settembre)
m. 3000		7'50"9	8'6"2	7'59"
m. 5000		13'53"2	—	13'55"5
m. 10000		29'6"	—	28'59"3
Maratona		—	ritirato	—
Gare internaz. sostenute		7 (1 ritiro)	6 (4 ritiri)	14 (4 ritiri)

oltre alla già conosciuta assenza di effetti collaterali indesiderati, la validità della nostra ipotesi di lavoro.

- * Dolobid, Merck, Sharp and Dohme Italia S.a.
- ** Ditta Kontron, Milano.
- *** Ditta Marquette S.p.a., Parigi.

Ringraziamenti

Gli Autori esprimono la loro gratitudine a Franco Fava per la disponibilità e l'intelligente collaborazione prestata ed alle Ditte Merck, Sharp and Dohme (Italia), Kontron, Marquette per l'assistenza scientifica e tecnica messa a disposizione.

Summary

We tested Franco Fava, a F.I.D.A.L. athlete, who showed a muscular performance decreasing state. By various cardiovascular, respiratory and hematochemical analysis, we founded a lower cellular oxygen utilization. Following our previous work hypothesis on this field, we used Diflunisal (2,4 difluorophenil-salicylic acid) and the positive biochemical obtained results confirmed our clinical diagnosis and pharmacological therapy.

BIBLIOGRAFIA

- 1) CORBUCCI G.G., MONTANARI G., FOLCO G.: « Diflunidal action on lipolysis mechanism », Int. Congress of Inflammation, Abstract Book, 218, Bologna 1978.
- 2) CORBUCCI G.G., MONTANARI G., FOLCO G.: « Effects of some non-steroidal anti-inflammatory drugs on tumor growth » Int. Prostaglandin Conference, Abstract Book, 22, Washington (USA) 1979.
- 3) EGAN R.W., HUMES H.L., KUEHL F.A.: Biochemistry, 17, 2230-2234, 1978.
- 4) MONTANARI G., CORBUCCI G.G., BETTELLI A.: « Diflunisal in the muscular performance » Int. Congress on Sport Medicine applied to foot-ball, Abstract Book, 154, Roma 1979.
- 5) PICCOTTI E., CORBUCCI G.G., MONTANARI G.: « A semiquantitative experiment on the effect of Diflunisal addition to the ox-red. reactin system », In Press, 1980.
- 6) SORBINI C.A., GRASSI V., MONTANARI G., CORBUCCI G.G., TANTUCCI C.: « Breathing pattern during exercise in runners », Pharm. Res. and Comm., In Press, 1980.