

---

ATTI ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI  
CLASSE SCIENZE FISICHE MATEMATICHE NATURALI  
**RENDICONTI**

---

ANNA FIORENTINI

**Potenziale di ossido-riduzione del sistema  
NAD/NADH nel plasma del ratto ipotiroideo**

*Atti della Accademia Nazionale dei Lincei. Classe di Scienze Fisiche,  
Matematiche e Naturali. Rendiconti, Serie 8, Vol. 46 (1969), n.2, p. 221-224.*

Accademia Nazionale dei Lincei

<[http://www.bdim.eu/item?id=RLINA\\_1969\\_8\\_46\\_2\\_221\\_0](http://www.bdim.eu/item?id=RLINA_1969_8_46_2_221_0)>

L'utilizzo e la stampa di questo documento digitale è consentito liberamente per motivi di ricerca e studio. Non è consentito l'utilizzo dello stesso per motivi commerciali. Tutte le copie di questo documento devono riportare questo avvertimento.

---

*Articolo digitalizzato nel quadro del programma  
bdim (Biblioteca Digitale Italiana di Matematica)  
SIMAI & UMI*

<http://www.bdim.eu/>



**Fisiologia.**—*Potenziale di ossido-riduzione del sistema NAD/NADH nel plasma del ratto ipotiroidico* (\*). Nota di ANNA FIORENTINI, presentata (\*\*) dal Socio R. MARGARIA.

SUMMARY. — The level of oxidation of the tissues was highly reduced in rats thyroidectomised or fed with antithyroid compounds (propylthiouracil or KSCN). The reduction of NAD takes place simultaneously with a decreased metabolic rates. No increase in anaerobic metabolism was observed in spite of the increase in lactate/piruvate ratio.

Negli stati di ipotiroidismo diminuisce il consumo di O<sub>2</sub> della maggior parte dei tessuti ed organi [1] nei quali si rilevano modificazioni metaboliche ed enzimatiche opposte a quelle che si hanno per eccesso di ormoni. Più precisamente nell'ipotiroidismo diminuiscono nei citoplasmici alcuni enzimi della glicolisi [2] e dello shunt ossidativo [3], mentre nei mitocondri diminuiscono l' $\alpha$ -glicerofosfato-deidrogenasi ed altre attività enzimatiche ossidanti [4]. Queste modificazioni indicano che negli animali carenti di ormoni tiroidei diminuiscono di intensità sia le reazioni metaboliche iniziali di demolizione dei glucidi, sia quelle finali di ossidazione dell'idrogeno proveniente dai substrati.

Nella presente ricerca ci siamo proposti di indagare quali di questi due tipi di processi sia prevalente.

Le prime tappe della demolizione dei glucidi comprendono reazioni di deidrogenazione (3-P-gliceraldeide) che esitano in un aumento del potere riducente dei coenzimi piridinici (NAD) citoplasmatici, mentre l'attività delle reazioni ossidative mitocondriali ne aumenta il grado di ossidazione.

Abbiamo studiato il rapporto Lattato (L) - piruvato (P) che costituisce un indice dello stato di O—R del coenzima NAD.

Un aumento del rapporto L/P è stato messo in evidenza da altri autori [5] nel fegato isolato di ratto ipotiroidico: tuttavia nel mezzo di perfusione dell'organo non compaiono eventuali modificazioni derivate dal metabolismo degli altri tessuti dell'organismo, come glicolisi muscolare, ecc.

#### MATERIALE E METODI.

Stati di ipotiroidismo sono stati determinati in ratti albinici maschi del peso di circa 270 gr., sia mediante tiroidectomia sia con somministrazione di 6-N-propiltiuracile o di tiocianato di potassio (KSCN). Poiché nel ratto è praticamente inevitabile, durante la tiroidectomia, la contemporanea asportazione delle paratiroidi, gli animali dopo l'intervento ricevevano acqua addizionata di CaCl<sub>2</sub> al 2% e vit D<sub>2</sub>. Un ristretto numero di animali (4) sono

(\*) Lavoro eseguito con il contributo del C.N.R.

(\*\*) Nella seduta del 14 dicembre 1968.

stati trattati per via parenterale con ormone paratiroideo. Al controllo istologico il tessuto asportato risultava corrispondere all'intera ghiandola + le paratiroidi.

Il propiltiuracile (PTU) e il KSCN venivano somministrati per 10-15 giorni nell'acqua da bere in concentrazione 0,1 % il primo e 0,5 % il secondo. Il consumo di O<sub>2</sub> dei singoli animali era determinato in un metabolimetro a circuito chiuso, contenente aria ambiente. In tale dispositivo l'ossigeno consumato viene reintegrato automaticamente da una cella elettrolitica che permette di misurare il gas liberato dalla quantità di elettricità utilizzata nel processo di elettrolisi [6].

La glicemia [7] e la concentrazione degli acidi lattico e piruvico nel sangue [8], venivano determinati enzimaticamente.

Dal rapporto L/P sono stati calcolati il potenziale di O—R del plasma ed il rapporto NAD/NADH, come precedentemente descritto [9].

#### RISULTATI E DISCUSSIONE.

Negli stati di ipotiroidismo, determinati sia chirurgicamente, sia farmacologicamente, le concentrazioni ematiche del glucosio libero e di metaboliti della glicolisi come L e P si abbassano lievemente (Tabella I). Il metabolismo ossidativo si riduce del 10-20 % nei diversi casi, mentre parallelamente il rapporto L/P aumenta (Tabella II) dal valore di 11,3 dei controlli fino ad un massimo di 14,7 negli animali tiroidectomizzati.

TABELLA I.

*Effetto della tiroidectomia (7-10 giorni) sulla concentrazione ematica del glucosio dell'acido lattico e dell'acido piruvico.*

	GLUCOSIO mg/100 ml.	AC. LATTICO mg/100 gr.	AC. PIRUVICO mg/100 gr.
Controlli . . . . .	84,5 ± 6,1	10,01 ± 2,4	0,89 ± 0,33
Tiroidectom. . . . .	78,4 ± 4,9	7,83 ± 0,85	0,57 ± 0,6

L'aumento del rapporto L/P, in condizioni stazionarie, depone per un'aumentata riduzione del sistema NAD ed è generalmente considerato un indice della insufficienza funzionale delle ossidazioni cellulari: negli stati di ipossia infatti il rapporto aumenta [10].

Lo stato di ossido riduzione dei tessuti è in generale determinato dall'equilibrio risultante da due processi di richiesta e di disponibilità di ossigeno a livello dei tessuti.

La maggior riduzione da noi riscontrata indica che nell'ipotiroidismo l'ossigenazione dei tessuti è insufficiente, nonostante siano presumibilmente diminuite le richieste energetiche per la riduzione dell'attività motoria totale [11]. Mentre negli stati di ipossia transitoria sia dell'uomo, sia degli animali, l'aumento del rapporto L/P è associato ad un contemporaneo aumento del lattato nel sangue [10] (l'aumentata glicolisi sopperirebbe alla diminuita utilizzazione dell'O<sub>2</sub>), nell'ipotiroidismo invece la concentrazione dell'acido lattico permane inferiore a quella degli animali di controllo.

TABELLA II.

*Consumo di O<sub>2</sub> e stato di ossidoriduzione dei sistemi Lattato-Piruvato e NAD-NADH plasmatici, in ratti ipotiroidici.*

	$\mu\text{l O}_2/\text{min} \cdot \text{g}^{3/4}$	L/P	E/mV	NAD <sup>+</sup> /NADH
Controlli . . . . .	92,3±4,16	11,30±0,25	-236,33±0,29	1669
Tiroidectom. . . . .	74,6±6,5	14,67±0,92	-239,81±0,81	1286
Propiltiur. . . . .	82,5±7,0	13,80±1,1	-239,00±1,02	1367
KSCN . . . . .	86,2±6,3	12,95±1,6	-238,15±0,70	1457

L'aumentata riduzione del coenzima NAD, che da alcuni AA. è ritenuta espressione più significativa di ipossia e di debito di O<sub>2</sub> [12] non costituisce in questo caso uno stimolo all'aumento del metabolismo anaerobico. La depressione del metabolismo glicolitico nel ratto ipotiroidico può essere attribuita *a*) ad un effetto inibitorio dell'aumentata riduzione del NAD sulla reazione di deidrogenazione della 3 P-gliceraldeide, o *b*) ad una diminuita disponibilità di fattori attivanti come il fosfato inorganico (effetto Pasteur) per diminuita attività della acilfosfatasi citoplasmatica nel fegato e nel muscolo [2] o infine *c*) alla diminuita attività dell'adrenalina che viene più rapidamente inattivata nell'animale ipotiroidico [13].

Il rapporto L/P nei ratti tiroidectomizzati risulta inferiore a quello rilevato in precedenza sul cane, quando si sospenda rapidamente un trattamento prolungato con T<sub>4</sub>, che era stato attribuito allo stato temporaneo di ipotiroidismo secondario [14].

Nel periodo che intercorreva fra l'intervento ed i primi prelievi (in genere 10-15 giorni) variazioni ormonali possono concorrere a mascherare l'effetto. Poiché nei presenti esperimenti erano state asportate anche le paratiroidi è possibile che una diminuzione della calcemia, potesse ulteriormente diminuire l'attività delle catecolamine, riducendone la liberazione [15]. La medullectomia infatti induce una lieve diminuzione del rapporto L/P nel ratto [16].

## BIBLIOGRAFIA.

- [1] BARKER S. B., « *Physiol. Rev.* », *31*, 205 (1951).
- [2] HARARY I., « *Biochim. Biophys. Acta* », *29*, 647 (1958).
- [3] GLOCK G. E., MC LEAN P., « *Biochem. J.* », *61*, 390 (1955).
- [4] LEE Y. P., TAKEMORI A. E. e LARDY H., « *J. Biol. Chem.* », *234*, 3051 (1959).
- [5] SCHIMASSEK H., MITZKAT H. J. e FEURSTEIN, « *J. Biochem. Pharmacol.* », *15*, 129 (1966).
- [6] CAPRARO V., « *Nature* » *172*, 815 (1953).
- [7] HUGGET A. St. e G. NIXON., « *Biochem. J.* », *66*, 12 (1957).
- [8] HOHORST H. J., KREUTZ F. H. e BUCHER T., « *Biochem. Z* », *332*, 18 (1959).
- [9] FIORENTINI A., « *Rend. Acc. Naz. Lincei* » (in corso di stampa).
- [10] HOHORST H. J., KREUTZ F. H. e REIM M., « *Biochem. Biophys. Research Commun.* », *4*, 163 (1961).
- [11] MILLIKAN C. H. e HAINES S. F., « *Arch. Internal. Med.* » *92*, 5 (1957).
- [12] HUCKABEE W. E., « *Am. J. Physiol.* », *196*, 253 (1959).
- [13] SPINKS A. L., « *Physiol.* », *117*, 35 (1952).
- [14] FIORENTINI A. e CAMONI E., « *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* », *44*, 507 (1968).
- [15] KIRPEKAR S. M. e MISU Y., « *J. Physiol.* », *188*, 219 (1967).
- [16] FIORENTINI A. e CAMONI E., « *Boll. Soc. It. Biol. Sper.* » (in corso di stampa).