



***LA BIOCHIMICA
DELLA FATICA***

LA FATICA MUSCOLARE

"incapacità di mantenere
durante lo sforzo la forza o
la potenza aspettate"



LA FATICA MUSCOLARE

Classificazione della fatica

- PERIFERICA: origine MUSCOLARE
(esercizi di breve durata)
- CENTRALE : origine nel SNC
(esercizi prolungati nel tempo)

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

- ▶ **Evento meccanico**
- ▶ **Aspetti metabolici**

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

5

Evento meccanico

- *Accoppiamento eccitazione/contrazione*

durante uno sforzo di elevata intensità (>70%VO₂max) e di breve durata si assiste infatti ad una fuoriuscita di K⁺ dalle cellule muscolari ed ad un aumento della concentrazione intracellulare di Na⁺.

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

6

Evento meccanico

La fatica muscolare associata ad almeno tre meccanismi legati al Ca^{2+} :

- ridotto rilascio del Ca^{2+} dalle cisterne
- un ridotto ripompaggio del Ca^{2+} da parte del reticolo sarcoplasmatico
- ridotta sensibilità delle miofibrille nei confronti del Ca^{2+} stesso.

La conseguenza importante di questo evento è rappresentata dalla riduzione dell'eccitabilità cellulare.

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

Aspetti metabolici

7

Ridotta disponibilità di substrati energetici

ATP

FOSFOCREATINA

GLICOGENO MUSCOLARE

GLUCOSIO EMATICO

Accumulo di sottoprodotti metabolici

ADP

FOSFATO INORGANICO

ANIONI LATTATO

IDROGENIONI

RADICALI LIBERI

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

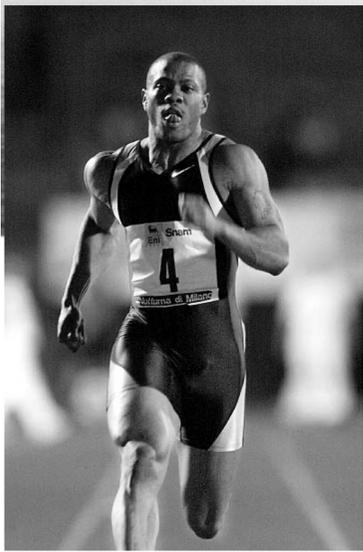
8

Aspetti metabolici

- Deplezione di fosfocreatina ed aumento di ADP e fosfato inorganico

Nei primi secondi di uno sforzo fisico di intensità massimale (>80%VO₂max) e di breve durata, il muscolo scheletrico utilizza principalmente il metabolismo anaerobico alattacido che fornisce ai muscoli ATP attraverso la scissione della Pcr

La fatica può insorgere durante uno sforzo breve e ad intensità massimale quando le riserve di Pcr non riescono più a fornire l'energia necessaria a sostenere lo sforzo muscolare.



MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

9

Aspetti metabolici

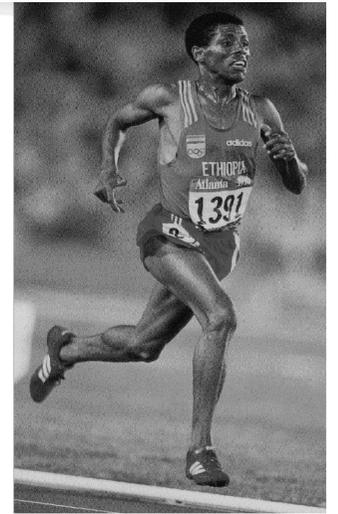
-Deplezione di fosfocreatina ed aumento di ADP e fosfato inorganico

L'aumentata concentrazione di ADP e Pi nel muscolo scheletrico, infatti, può indurre una diminuzione della sua capacità contrattile, con conseguente diminuzione di forza.

Anche in esercizi di lunga durata svolti a bassa intensità (<60%VO₂max) si può determinare un accumulo di ADP e Pi per elevata idrolisi di ATP che in parte può essere responsabile dell'affaticamento muscolare.

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

Aspetti metabolici



- *Deplezione del glicogeno muscolare*

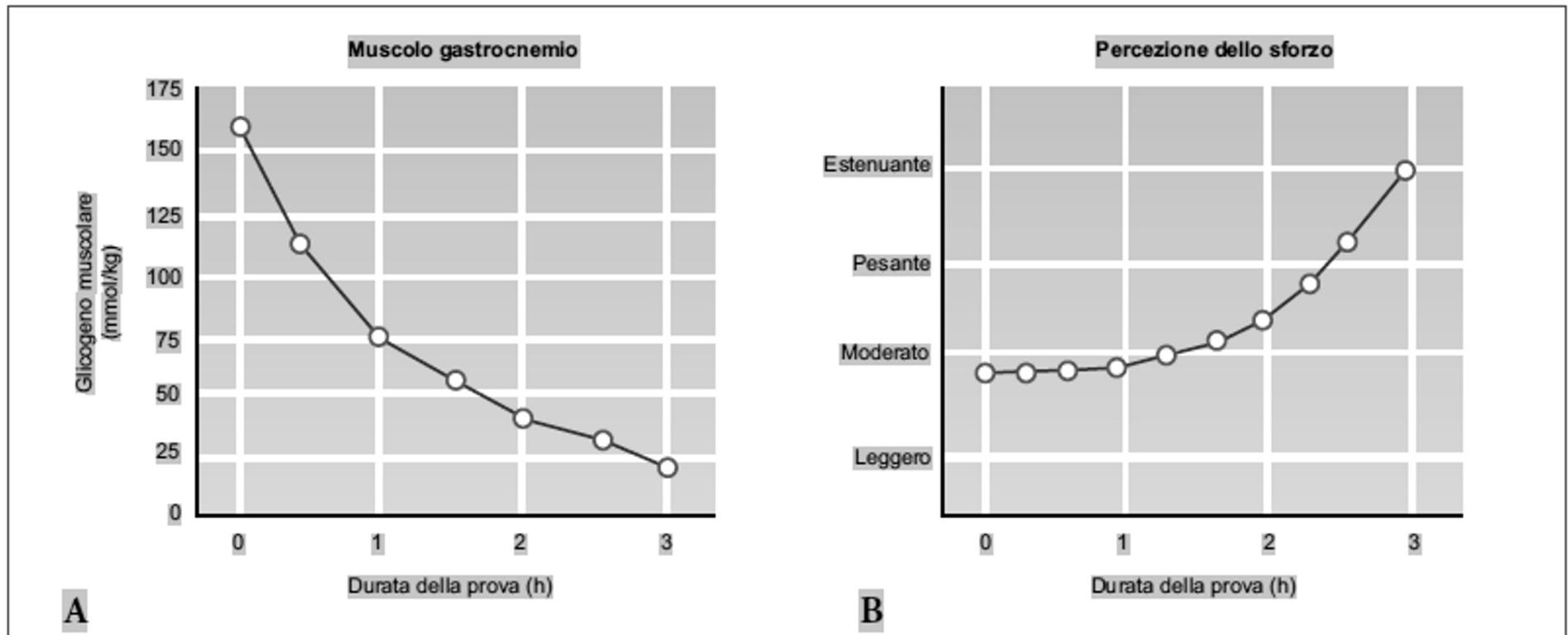
Nelle attività di lunga durata e di moderata intensità, il glicogeno muscolare rappresenta la fonte energetica primaria per la sintesi di ATP, attraverso l'attivazione del metabolismo aerobico.

Le riserve di glicogeno, però, si esauriscono rapidamente

La diminuzione di glicogeno muscolare che non permette quindi di sintetizzare ATP può essere responsabile dell'affaticamento muscolare.

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

- *Deplezione del glicogeno muscolare*



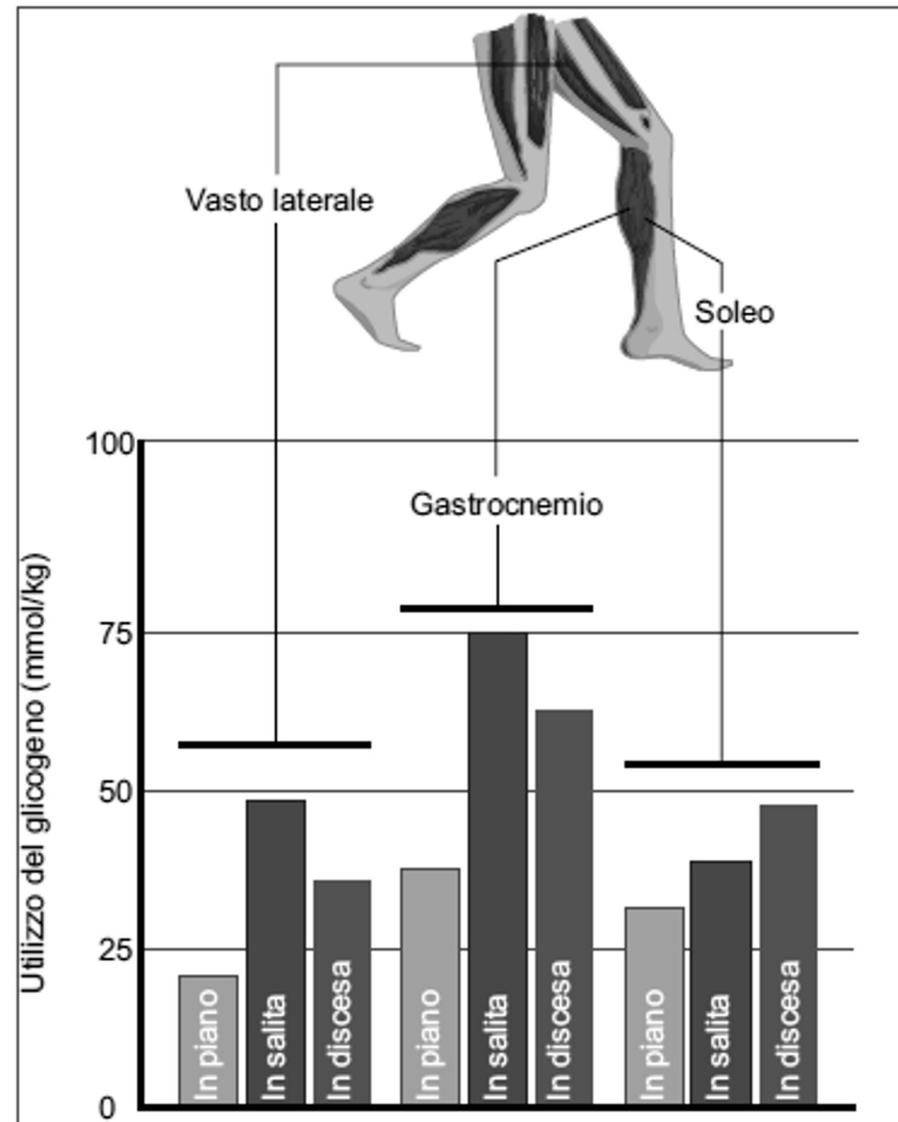
Diminuzione del glicogeno muscolare

Percezione dello sforzo

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

- *Utilizzo del glicogeno muscolare*

Valutazione dell' utilizzo di glicogeno in 3 muscoli degli arti inferiori su un gruppo di soggetti che ha svolto un esercizio fisico, corsa su di un *treadmill*, di moderata intensità (<70%VO₂max) per circa 2h, in piano, in salita ed in discesa.

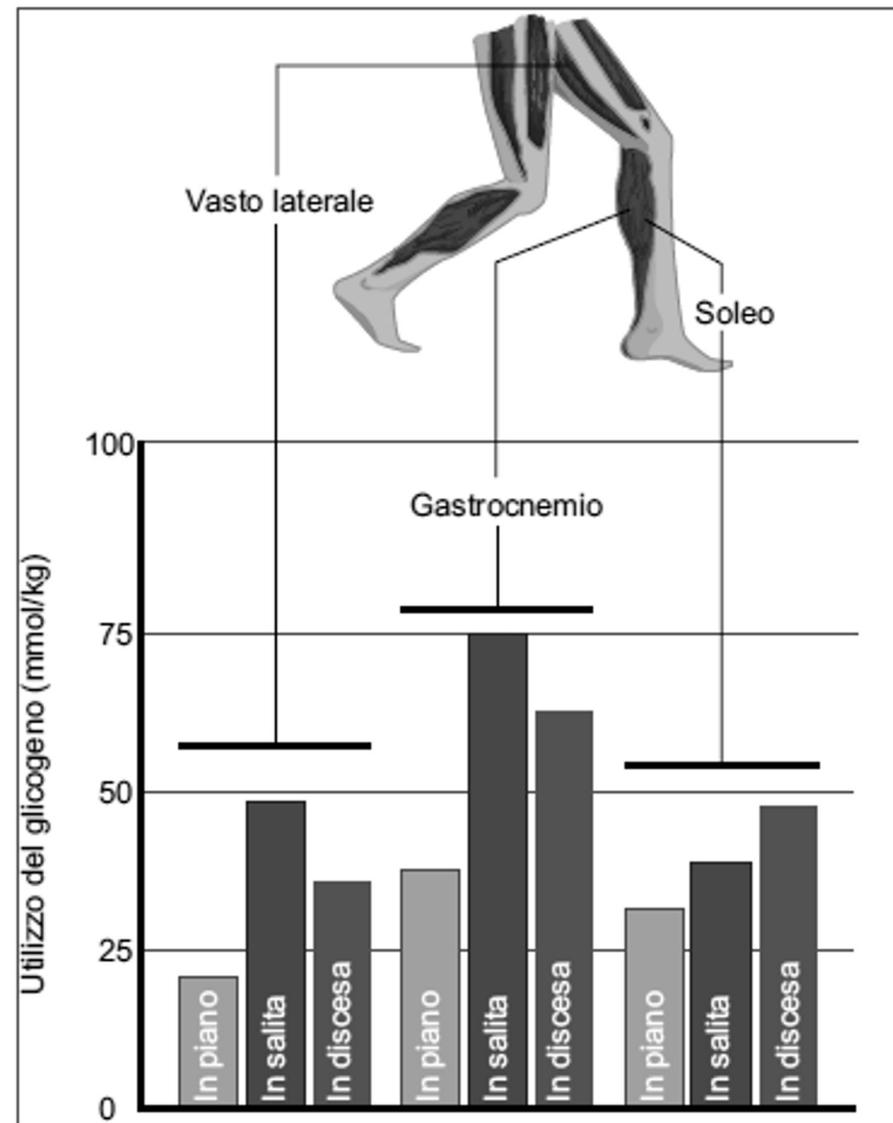


MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

13

-Utilizzo del glicogeno muscolare

L'utilizzo maggiore di glicogeno si è verificato nel muscolo gastrocnemio, più sollecitato in questo tipo di esercizio fisico rispetto agli altri muscoli analizzati; il consumo di glicogeno è inoltre più elevato durante la corsa in salita ed in discesa.



MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

14

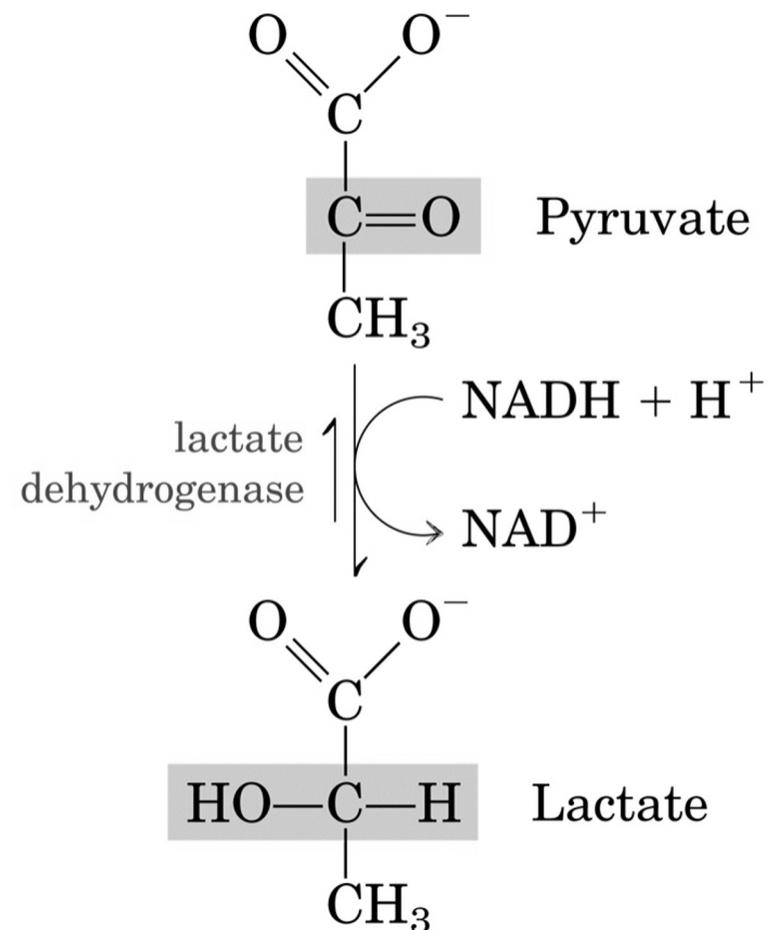
-Riduzione del glucosio ematico

- Il glucosio ematico interviene a fornire la quota di energia necessaria
- Il fegato rilascia glucosio per mantenere omeostasi glicemica
- Depauperate le scorte di glicogeno epatico, il fegato attiva la gluconeogenesi.

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

- Accumulo di lattato

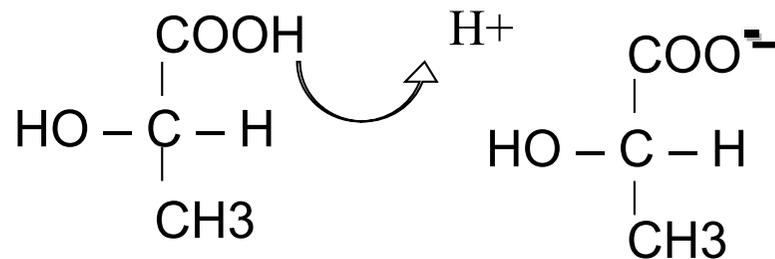
Pochi minuti dopo l'inizio di un esercizio fisico vengono attivati i meccanismi anaerobici lattacidi (glicolisi anaerobica) con la formazione di acido lattico a partire da glucosio



MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

- Accumulo di lattato ed H^+

Una volta prodotto, l'acido lattico si dissocia completamente nell'ambiente intracellulare in anione lattato ed H^+ :



Un accumulo di lattato nel muscolo scheletrico può essere responsabile della fatica soprattutto a causa del contemporaneo aumento della concentrazione di H^+ che, modificando il pH intracellulare, è responsabile della diminuita *performance* fisica e quindi dell'insorgenza della fatica muscolare.

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

17

- Accumulo di lattato ed H^+

Il pH intracellulare nel muscolo scheletrico è 7.05 in condizioni di riposo.

Durante esercizi di moderata intensità (<70% VO_2 max) la cellula muscolare riesce a mantenere un pH relativamente stabile grazie all'intervento di numerosi sistemi tampone.

Negli esercizi di elevata intensità (>70% VO_2 max) invece, la concentrazione di H^+ cresce rapidamente nel muscolo, superando la possibilità di controllo da parte dei sistemi tampone, con il risultato di un rapido abbassamento del pH intracellulare (6.5).

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

- Accumulo di lattato ed H^+

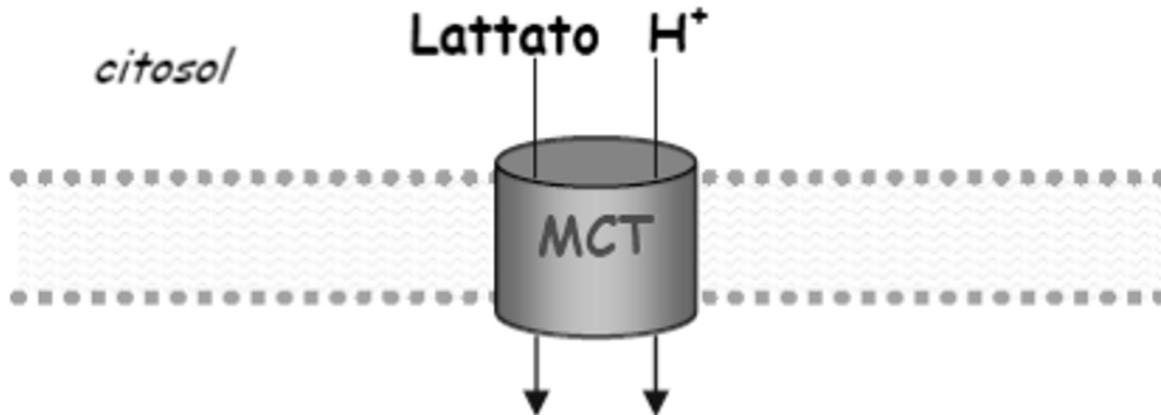
La riduzione del pH intracellulare è strettamente correlata all'insorgenza della fatica muscolare in quanto l'accumulo di ioni H^+ induce una serie di modificazioni tra cui:

- ❖ diminuzione del legame del Ca^{2+} sulla troponina;
- ❖ diminuzione nella formazione dei ponti acto-miosinici con riduzione della capacità contrattile del muscolo;

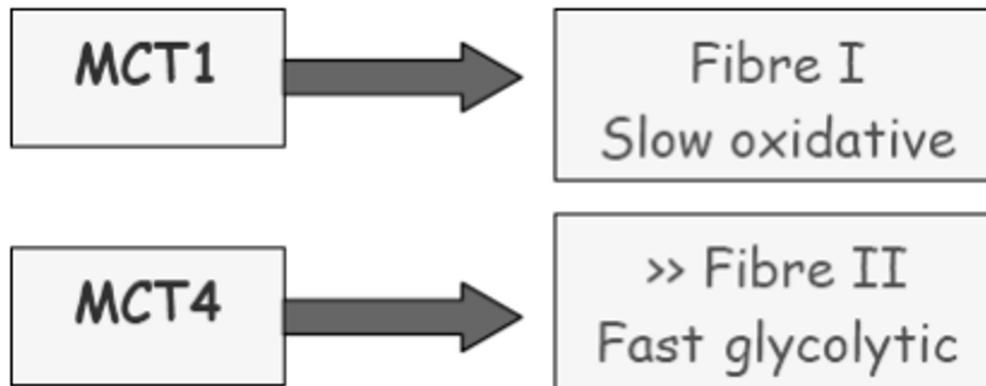
- ❖ inibizione dell'enzima glicolitico fosfofruttochinasi I, che regola la velocità dell'intera via glicolitica.

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

- Accumulo di lattato ed H^+



Le membrane cellulari contengono un sistema di simporto per il lattato e gli H^+ , gli MCT che permettono una diffusione facilitata secondo gradiente di questi composti dall'interno allo spazio extracellulare.



MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

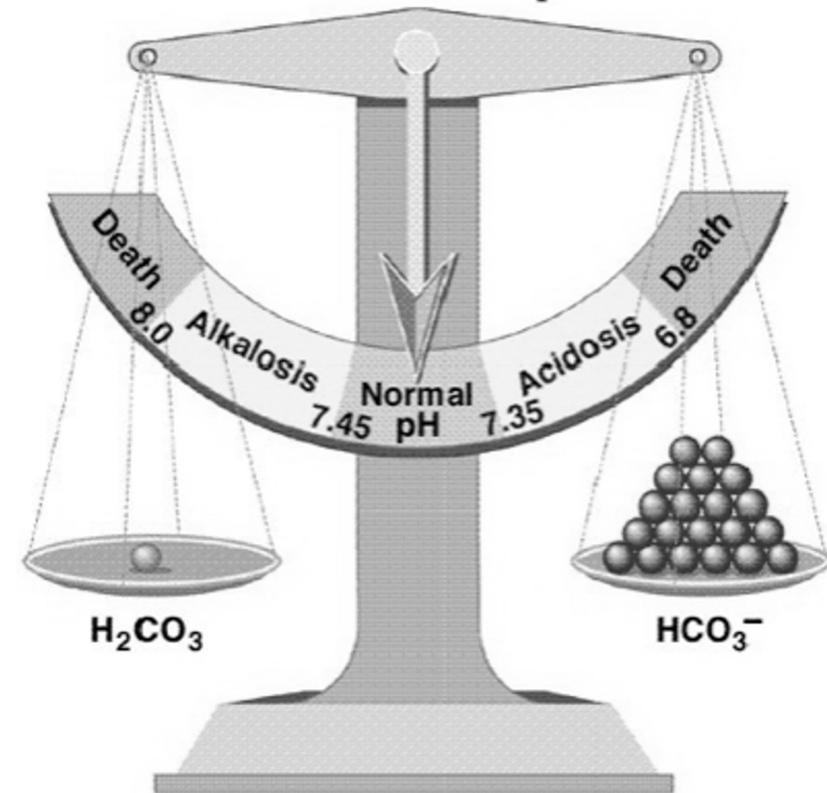
20

- Accumulo di lattato ed H^+

Nel sangue, l'acidosi si manifesta con l'aumento della concentrazione di ioni idrogeno e di lattato.

Un sistema efficace di difesa contro l'accumulo di ioni idrogeno è rappresentato da sistema tampone bicarbonato-acido carbonico.

Bicarbonate and pH Balance



*Meccanismi periferici della fatica*²¹

- Accumulo di lattato ed H^+

Il mantenimento di alti livelli di bicarbonato extracellulare provoca un rapido rilascio di ioni idrogeno dalle cellule e riduce l'acidosi intracellulare.

Ciò ha portato a ritenere che l'aumento delle riserve di bicarbonato nell'organismo possa consentire di innalzare la prestazione anaerobica, ritardando l'abbassamento del pH intracellulare.

In uno studio è stato valutato l'effetto di un'alcalosi indotta sperimentalmente sui tempi di prestazione di un esercizio massimale di breve durata

Meccanismi periferici della fatica²²

Accumulo di lattato ed H^+

Sono stati misurati alcuni parametri (pH, lattato e bicarbonati) ed i tempi di prestazione a 6 mezzifondisti in condizioni basali, dopo l'ingestione di una soluzione di bicarbonato di sodio (300 mg/Kg) o placebo (dose equimolare di cloruro di sodio) prima della prova e dopo una gara di 800 m

L'ingestione di bicarbonati innalza il pH ed i livelli di bicarbonati prima della prova.

I soggetti, dopo l'assunzione dei bicarbonati, mostrano dopo la prova valori più alti di lattato e pH e rispetto a quanto ottenuto quando avevano assunto placebo. Essi hanno inoltre notevolmente migliorato i tempi della loro prestazione (circa 3 sec).

Variabile	Condizione	Situazione basale	Prima della prova	Dopo la prova
pH	Controllo	7,40	7,39 ^a	7,07 ^b
	Placebo	7,93	7,40 ^a	7,09 ^b
	Alcalosi	7,40	7,49 ^a	7,18 ^b
Lattato (mmol/l)	Controllo	1,21	1,15 ^a	12,62 ^b
	Placebo	1,38	1,23 ^a	13,62 ^b
	Alcalosi	1,29	1,31 ^a	14,29 ^b
Standard HCO_3^- (mEq/l)	Controllo	25,8	24,5 ^a	9,90 ^b
	Placebo	25,6	26,2 ^a	11,00 ^b
	Alcalosi	25,2	33,5 ^a	14,30 ^b
Tempo della prestazione min/s	Controllo	2:05.8	Placebo 2:05.1	Alcalosi 2:02.9 ^c

Meccanismi periferici della fatica

- Accumulo di lattato ed H^+

L'incremento dell'effetto tampone extracellulare, provocato dal bicarbonato, assunto prima di un esercizio massimale di breve durata, facilita il trasporto accoppiato degli ioni H^+ e del lattato attraverso la membrana cellulare delle fibre muscolari durante l'attività anaerobica.

Questo potrebbe essere in grado di ridurre l'acidosi intracellulare ed il suo effetto negativo sulla funzione muscolare.

Effetti collaterali

Molti soggetti che assumono bicarbonati vanno incontro spesso a crampi addominali e diarrea a distanza di circa 1h dalla somministrazione.

MECCANISMI PERIFERICI DELLA FATICA

24

-Radicali liberi

I ROS aumentano in maniera drammatica durante un esercizio fisico massimale (>80%VO₂max) e può contribuire allo sviluppo dell'affaticamento muscolare.

Studi recenti hanno dimostrato che i ROS prodotti in seguito ad esercizio fisico intenso modificano principalmente le proteine miofibrillari; si determina, così, una ridotta sensibilità delle miofibrille al Ca²⁺ con conseguente riduzione della forza muscolare.

Altri studi hanno dimostrato come i ROS possono indurre la fatica muscolare attraverso la diminuzione della capacità di ricaptazione del Ca²⁺ da parte del reticolo sarcoplasmatico.

Meccanismi periferici della fatica

	<i>Rest</i>	<i>Fatigue</i>
<i>[ATP]</i>	25	17
<i>[ADP]</i>	3	4
<i>[PCr]</i>	85	5
<i>[Pi]</i>	5	90
<i>[H⁺]</i>	0.1 μM	1.0 μM

Meccanismi centrali della fatica

26

Con il termine "*fatica centrale*" si intende tutto quel complesso di fattori che determina la diminuzione della contrattilità muscolare, indipendentemente dai fattori intramuscolari e/o metabolici.

Ancora oggi essa un'origine riconosciuta:

- i limiti di prestazione durante un esercizio fisico estenuante, potrebbero essere attribuirsi esclusivamente a cause di natura psicologica,
- la comparsa della fatica centrale potrebbe essere correlata al metabolismo di differenti neurotrasmettitori quali catecolamine, serotonina e GABA

MECCANISMI CENTRALI DELLA FATICA

27

- Ruolo delle catecolammine

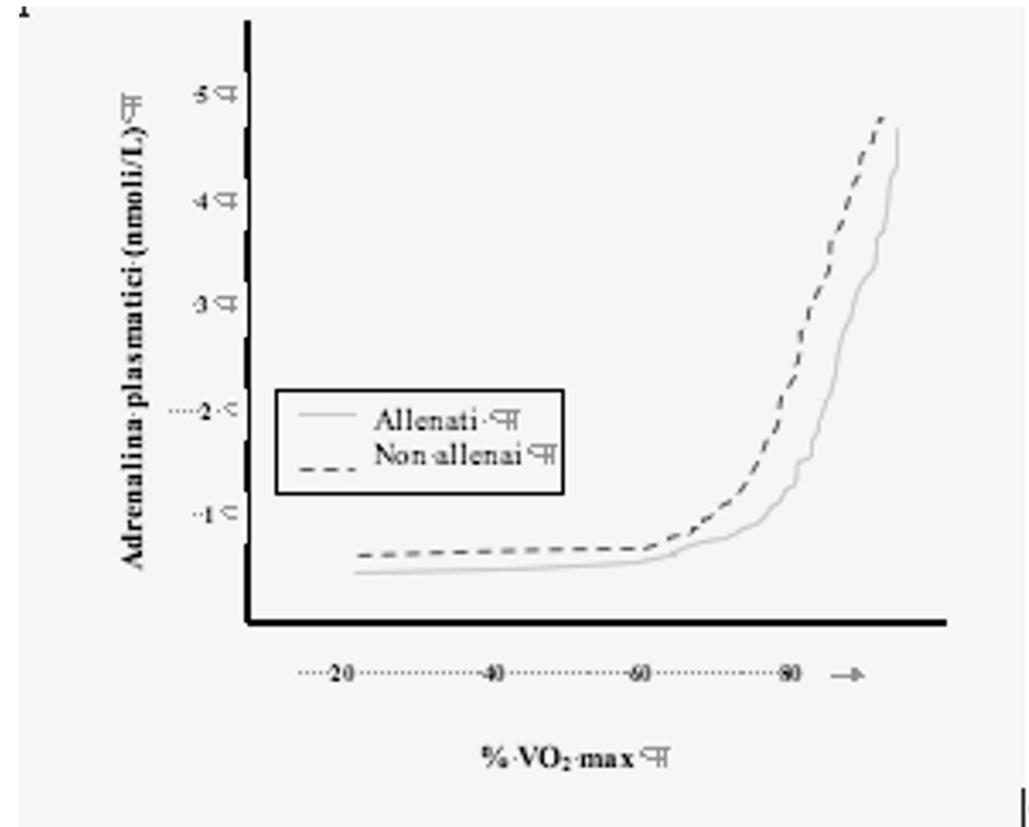
Le catecolammine sono generalmente prodotte dall'organismo in seguito a situazioni di stress e/o pericolo, stati di ansia, cambiamento di temperatura, dolore, traumi, sforzo fisico, paura, fame, ipoglicemia e la loro secrezione serve ad attivare diverse funzioni nell'organismo prevalentemente a livello cardiovascolare e metabolico.

MECCANISMI CENTRALI DELLA FATICA

- Ruolo delle catecolammine

La concentrazione plasmatica delle catecolammine aumenta in maniera esponenziale al crescere dell'intensità dell'esercizio.

Aumenti significativi si verificano per carichi $>60\%$ $VO_2\text{max}$ con brusco innalzamento dei valori (entro pochi minuti dall'inizio) e per carichi di lavoro che superano il $70-75\%$ $VO_2\text{max}$.



MECCANISMI CENTRALI DELLA FATICA

29

- Ruolo delle catecolammine

Alla fine di un esercizio massimale ($>80\%VO_2\text{max}$), infatti, è possibile notare nel tessuto cerebrale (tronco cerebrale, ippocampo ed ipotalamo) una diminuzione della concentrazione di catecolammine.

Tale riduzione si potrebbe ripercuotere a livello comportamentale ed essere responsabile dell'insorgenza di possibili stati depressivi.

MECCANISMI CENTRALI DELLA FATICA

30

- Ruolo delle catecolammine

Anche la dopamina può influenzare la *performance fisica*.

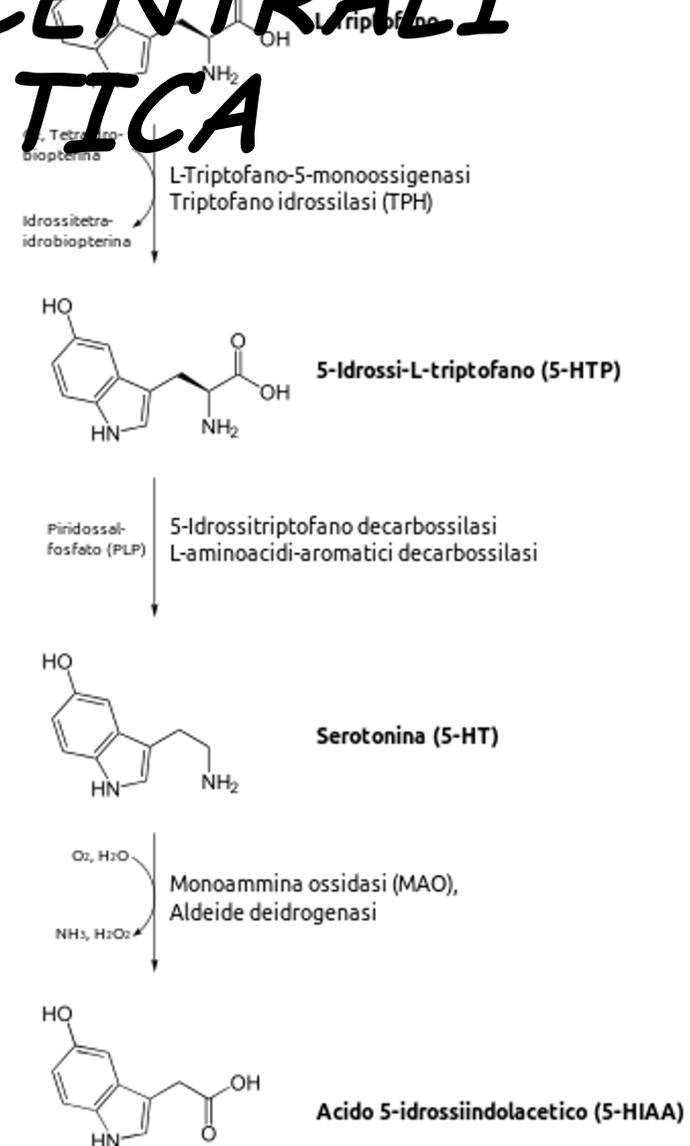
Studi condotti su topi e ratti hanno dimostrato un aumento di dopamina a livello cerebrale durante esercizi di breve durata.

Nell' esercizio fisico prolungato, si osserva invece, in un primo tempo, un leggero aumento della concentrazione di dopamina a livello cerebrale, cui fa seguito, nella parte finale dell'esercizio, una sua leggera diminuzione, dovuta probabilmente ad esaurimento delle sue riserve neuronali oppure a deplezione di tirosina.

MECCANISMI CENTRALI DELLA FATICA

-Ruolo della serotonina (5-HT)

La serotonina (5-HT) è un neurotrasmettitore sintetizzato prevalentemente neuroni serotonergici nel SNC ed è principalmente coinvolta nella regolazione dell'umore, del sonno

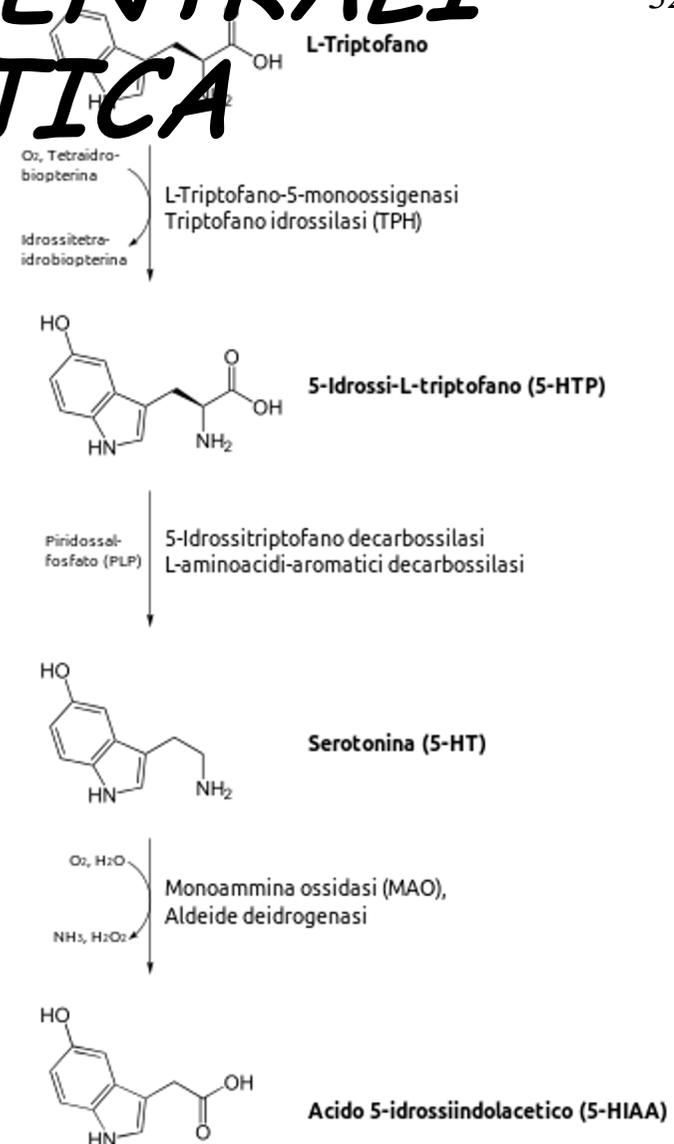


MECCANISMI CENTRALI DELLA FATICA

32

-Ruolo della serotonina (5-HT)

La concentrazione di questo neurotrasmettitore, infatti, aumenta fortemente a livello cerebrale in seguito ad esercizio fisico prolungato e di moderata intensità (<70%VO₂max), innescando così il fenomeno della fatica.



MECCANISMI CENTRALI DELLA FATICA³

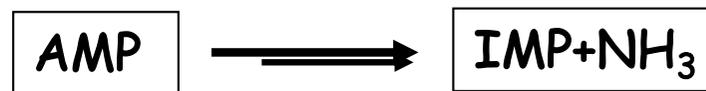
-Ruolo della serotonina (5-HT)

Un aumento di serotonina in specifiche aree cerebrali aumenta il grado di appannamento a livello centrale, con conseguente comparsa della stanchezza che determina la perdita di motivazione, di concentrazione e riduzione delle capacità coordinative.

MECCANISMI CENTRALI DELLA FATICA

-Ruolo dell'acido gamma-ammino butirrico (GABA)

Durante un esercizio fisico di elevata intensità ($>70\%VO_2\max$), nei muscoli scheletrici viene prodotta ammoniaca (NH_3) dalla deaminazione dell'Adenosina 5-monofosfato (AMP) ad Inosina 5-monofosfato (IMP), attraverso la via di degradazione dei nucleotidi purinici.



L' NH_3 può oltrepassare la barriera emato-encefalica e, a livello cerebrale, influenzare la sintesi di neurotrasmettitori provocando un senso di affaticamento generale.

MECCANISMI CENTRALI DELLA FATICA

-Ruolo dell'acido gamma-ammino butirrico (GABA)



Poichè il glutammato è il principale precursore dell'acido gamma-ammino butirrico (GABA), questa catena di eventi porta ad un diminuzione della sua concentrazione a livello encefalico.

Una diminuzione della sintesi di GABA a livello centrale potrebbe quindi essere responsabile, almeno in parte, dell'insorgenza della fatica nel corso di un esercizio fisico intenso e prolungato.

MECCANISMI CENTRALI DELLA FATICA

36

In conclusione, la mancanza di omogeneità tra i vari risultati riscontrati in letteratura mostrano come sia sostanzialmente errato limitare il fenomeno dell'insorgenza della fatica centrale esclusivamente alla sola teoria serotoninergica, dopamminergica e/o GABAergica, ma che essa risulta essere influenzata, nella maggior parte dei casi, da un delicato equilibrio esistente tra i diversi neurotrasmettitori.