

ISTITUTO "CARLO FORLANINI,"
CLINICA FISIOLGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
DIRETTORE: E. PROF. MORELLI

C. SCARINCI, L. MEA

RICERCHE SUL METABOLISMO DELLA VITAMINA C
NEI TUBERCOLOTICI POLMONARI

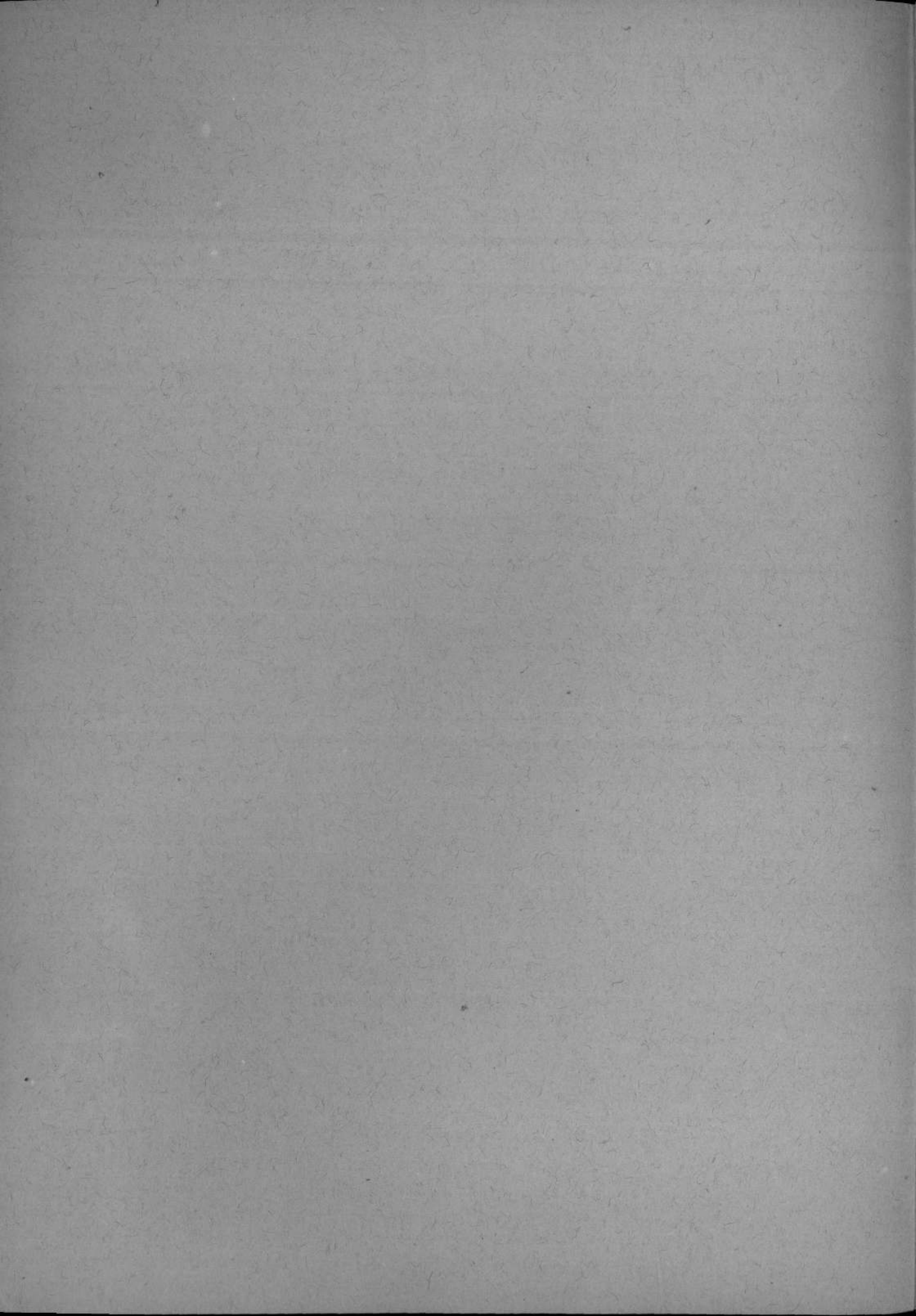
Estratto da ANNALI DELL'ISTITUTO «CARLO FORLANINI»
Anno II, N. 9, Pag. 653-664

Ho
B
56
—
36



ROMA
TIPOGRAFIA OPERAIA ROMANA
Via Emilio Morosini, 17

1938-XXI



RICERCHE SUL METABOLISMO DELLA VITAMINA C
NEI TUBERCOLOTICI POLMONARI

Dott. CARMELO SCARINCI
Medico-Aiuto

Dott. LUIGI MEA
Medico-Assistente

In questi ultimi anni lo studio del terreno organico sul quale evolve il processo tubercolare localizzato ha richiamato l'attenzione degli studiosi ed ha promosso numerose pubblicazioni sull'argomento, non essendo possibile scindere il concetto di malattia da quello di costituzione. Le dottrine di PASTEUR non debbono in alcun modo far cadere nell'oblio quelle di CLAUDE BERNARD. Lo studio del terreno organico ha permesso ancora di mettere in luce le modificazioni umorali esistenti nei tubercolotici polmonari dal punto di vista della calcemia, fosfatemia, proteinemia, colesterinemia, e glutattionemia. La messa in luce di tali perturbamenti umorali ha determinato l'introduzione di sussidi terapeutici, la di cui azione, pur essendo secondaria nella terapia antitubercolare, non risulta per questo meno utile. Da qualche tempo costituisce oggetto di studio il metabolismo della vitamina C in molti stati tossico-infettivi, collegandosi il grave decorso assunto da numerose malattie infettive ad ipovitaminosi C. Ancora la carenza in vitamina C è stata dimostrata anche in stati fisiologici, quali gravidanza, allattamento, età avanzata, periodi di sviluppo, forte lavoro fisico e persino nell'insonnia. Tenuto conto dell'importanza attribuita alla vitamina C nei complessi processi biologici noi abbiamo voluto studiare il ricambio di essa nei tubercolotici polmonari, per mettere in luce eventuali carenze di essa, attraverso il comportamento della sua eliminazione nelle urine.

Tali ricerche per noi assumono una importanza non trascurabile visto che l'impiego della vitamina C è stato suggerito non solo nel campo delle emottisi (HASSELBACH, VENZA, CAPELLI), ma anche in malati affetti da lesioni polmonari gravi ed in condizioni generali disperate, dei quali la sorte era già fatalmente segnata, ottenendosi in essi, con la somministrazione di vitamina C, se non un miglioramento definitivo, almeno una diminuzione dello stato tossico (HASSELBACH).

Di tutte le numerose vitamine conosciute e studiate si può dire che la vitamina C è pervenuta allo studio sistematico la più tardivamente; è forse per questa ragione e per il progresso realizzato da REICHSTEIN e da altri nell'ottenere sinteticamente che oggi essa gode il favore dei ricercatori, che le dedicano una successione ininterrotta di pubblicazioni, vedendo in essa un prezioso farmaco, suscettibile di vaste possibilità di applicazione in molti stati patologici. Non è nelle nostre intenzioni di passare in rassegna il vasto materiale scientifico esistente sulle sempre nuove applicazioni della vitamina C; il tema è tanto esteso che noi ci limiteremo solo ad esporre lo stret-

tamente indispensabile per la migliore comprensione di quanto forma oggetto del nostro studio. È noto da moltissimo tempo che le epidemie di scorbuto osservate nei marinai delle navi a vela o fra le popolazioni assediato dipendevano soprattutto dalla mancanza di alimenti freschi, di verdure e di frutta nell'alimentazione. È comune conoscenza dei marinai l'azione antiscorbutica del succo di limone. Gli antichi autori consideravano le verdure fresche ed i limoni dotati di una misteriosa *sostanza antiscorbutica*, che dopo lunghi tentativi infruttuosi, la chimica ha potuto finalmente identificare. Questa sostanza dotata di un alto potere antiscorbutico fu denominata vitamina C.

Nella storia della sua identificazione trovano posto pochi nomi:

BEZSSONOFF aprì la via in quest'ordine di ricerche (1925); egli cercò di estrarre la vitamina C contenuta nel succo di cavolo fresco, e ne isolò una polvere la quale alla dose di due milligrammi al giorno impediva la evoluzione dello scorbuto nella cavia. Egli precisò che questa sostanza, assai ricca in vitamina C, era un glicide; doveva ulteriormente identificarla con una forma combinata dell'acido ascorbico. Nel 1931 il norvegese RYGEI compì un altro tentativo poco fruttuoso estraendo da arance poco mature e poi dal pomodoro, dal cavolo, dalla patata un corpo cristallizzato che identificò con un alcaloide la narcotina, e che sarebbe una provitamina C. Uno di questi derivati (la meti-nor-narcotina) gli sembrò dotata di una certa attività antiscorbutica, per quanto debole. I suoi risultati e le sue interpretazioni non furono però confermati da vari sperimentatori.

Nel 1926-27 SILVA e più tardi TILLMANS constatarono il parallelismo fra il potere antiscorbutigeno di alcuni vegetali e la quantità di sostanze riducenti in essi contenute.

A SZENT-GYÖRGYI (1932) spetta l'onore della identificazione definitiva della natura chimica della vitamina C, scoperta ed isolata da lui nella corteccia surrenale. Lo scienziato ungherese aveva notato che il nitrato d'argento veniva energeticamente ridotto dalla corteccia surrenale; ritrovò questo possente fattore di riduzione in numerosi vegetali, specie nei peperoni (*Capsicum Annuum*) e più ancora nella paprica ungherese; in seguito lo isolò sotto forma cristallizzata dalla surrenale, dal cavolo, dal succo di arancia. Ne diede la formula bruta $C_6H_8O_6$: si tratta di un glicide a funzione acida, acido exuronic, che presenta la reazione degli zuccheri ed un potere riducente, che supera tutti quelli delle sostanze idrocarbonate note. Questo corpo cristallino proteggeva la cavia contro lo scorbuto alla dose di un milligrammo. Egli lo chiamò acido l-ascorbico: la sua identità con la vitamina C sembra dimostrata con la sua azione preventiva e curativa sullo scorbuto sperimentale della cavia. L'acido l-ascorbico è dotato di potere antiscorbutico uguale qualunque ne sia la sua origine (surrenale, paprica, ecc.). Un nuovo ed interessante progresso venne realizzato per opera degli studi chimici, i quali permisero di ottenere la sintesi dell'acido ascorbico, e ciò per merito specialmente di HARWORT, HERST, AUL, PERCIVAL e numerosi altri ancora che sono partiti nelle loro ricerche dal d-xilosone. In seguito si è avuto un'ulteriore semplificazione della tecnica, giacché si può pervenire all'acido l-ascorbico dal d-sorbosio (MICHEEL) o anche dal d-glucosio (REICHSTEIN e GRUESSENER). Allo stato attuale noi disponiamo di diversi preparati sintetici di acido ascorbico, i quali tutti, più o meno, hanno le stesse proprietà biologiche della vitamina C, onde, come giustamente afferma MIROLO bisogna credere che il fattore antiscorbutico naturale « debba identificarsi con l'acido l-ascorbico o per lo meno con sostanze di proprietà chimiche, chimico-fisiche e biologiche molto vicine ad esso ».

Tutte queste ricerche hanno permesso di stabilire le proprietà fisico-chimiche dell'acido ascorbico, che noi enumeriamo: è solubile nell'acqua e

soprattutto nell'alcool metilico, non resiste né al calore né al disseccamento in presenza di ossidanti (resiste al riparo di questi: sterilizzazione in recipiente privo di ossigeno). Ma è innanzi tutto un corpo dotato di alto potere di ossido-riduzione (riduzione del liquido di Fehling a freddo, del permanganato di K, riduzione dei sali di argento, anche se acidificati). Queste proprietà ossido-riduttrici conferiscono all'acido ascorbico una funzione di primo ordine nelle ossido-riduzioni cellulari.

Le sorgenti alimentari della vitamina C sono ben note: ricordiamo che le verdure fresche, la frutta (specie poco matura) ne contengono dosi variabili: la paprica (peperone rosso), il limone, l'arancia ne contengono dosi importanti. Vengono poi il cavolo, il pomodoro, l'ostrica, la lattuga, gli spinaci, il cavolfiore, l'uva (poco matura), la banana, la carota, la mela, ecc. Essa è totalmente assente nella carne, nelle uova, nei grassi, nelle farine. Numerosi ricercatori come BEZSSONOFF, A. GIROUD e G. P. LEBLOND, G. V. HULTGEN, R. MATHIEU, P. ROHMER hanno cercato di ben stabilire le proprietà biologiche della vitamina C, e malgrado ciò esse rimangono insufficientemente conosciute. Allo stato attuale delle nostre conoscenze possiamo definire la vitamina C come un potente catalizzatore delle ossido-riduzioni, e che ha un'importanza di primo ordine nelle respirazioni tissulari. HOJER ha dimostrato che il consumo di ossigeno dei tessuti di un animale, affetto da scorbuto, è molto diminuito e HARRISSON ha potuto constatare che la aggiunta di acido l-ascorbico al tessuto epatico di un animale in preda allo scorbuto fa aumentare il consumo di ossigeno in misura varia (dal 5 % al 57 %).

La vitamina C attiva poi numerosi fermenti (catalasi, papaina, crepsina, catepsina, arginasi).

Introdotta con l'alimentazione l'acido ascorbico viene assorbito dall'intestino; la parete intestinale ne contiene normalmente scarse quantità, che spariscono con una dieta povera in vitamina C. La suddivisione della vitamina C nell'organismo ha costituito oggetto di ricerche interessanti da parte di GIROUD e LEBLOND: questi due autori hanno confermato le ricerche di SZENT-GYÖRGYI per quanto riguarda ricchezza in acido ascorbico della corteccia surrenale. Il lobo anteriore dell'ipofisi, il corpo luteo, il fegato ne contengono pure quantità notevoli. Le arteriole e soprattutto i capillari sono ricchi di acido ascorbico; sembra che quest'acido assicuri la nutrizione delle pareti e del cemento intercellulare, il quale degenera nell'avitaminosi C, mentre i capillari si rompono, dando origine ad emorragia, rapidamente arrestata e riassorbita con la somministrazione di acido l-ascorbico. Il fegato, i reni, il cervello ne contengono quantità proporzionalmente minori, ma importanti tenendo conto del volume di tali organi.

MARINESCO, PLAÏT e BULOW hanno messo in evidenza le variazioni fisiologiche e patologiche dell'acido ascorbico nel liquido cerebro-spinale, variazioni che sono l'espressione di quelle del tessuto nervoso stesso. I suoi dosaggi mostrano che il liquido cefalo-rachidiano si impoverisce, con l'andare degli anni, in vitamina C e precisamente nelle seguenti misure: sino a dieci anni milligrammi 2,8-2,2 %; da trenta a quaranta anni: 1,1-0,8 %; dopo settanta anni: 0,3-0,2 %. Nell'organismo esistono per i principali organi variazioni del medesimo ordine secondo l'età: l'infanzia presenta grande ricchezza nell'organismo di vitamina C, l'adulto una ricchezza media, i tessuti del vecchio sono poveri di tale sostanza. Tenendo conto che il contenuto in vitamina C esprime l'attività vitale di un organismo, si può paragonare l'organismo umano nelle sue diverse età ad un frutto che matura (G. MOURIGUAND).

Gli antichi navigatori della marina a vela, tanto spesso colpiti dallo scorbuto, avevano notato che le frutta erano dotate di maggiore attività

antiscorbutica per quanto meno erano mature; il succo di un'arancia verde o poco matura ha maggiore effetto antiscorbutico di quello di un'arancia matura e soprattutto troppo matura; la maturazione fa perdere progressivamente il tenore in vitamina C. Ciò vale anche per l'uomo, vale per qualsiasi organismo che invecchia. Conoscendo del resto il potente fattore di ossidazione cellulare, rappresentato dall'acido ascorbico, si comprende che i fatti debbono procedere nel suddetto modo: ricchezza nel bambino in piena attività di crescita, povertà nel vecchio con metabolismo rallentato. Dal punto di vista clinico l'azione del fattore «C» è stata bene studiata nello scorbuto del bambino e dell'adulto ed anche in quello sperimentale, che si provoca nella cavia, animale che facilmente presenta le caratteristiche alterazioni dovute ad avitaminosi C. Nell'animale sottoposto ad una dieta di carenza in vitamina C si constatano una caduta rapida del peso ed un progressivo dimagrimento, seguiti poi da sintomi caratteristici come diarrea e lesioni osteo-emorragiche. Tutti questi disturbi sono rapidamente arrestati somministrando acido l-ascorbico, il quale sembra condizionare la nutrizione delle pareti dei capillari e specialmente del cemento intercellulare, il quale degenera nell'avitaminosi C. Azione favorevole ha dimostrato avere la vitamina C in certe malattie emorragiche, specie in quelle che rivelano la fragilità vascolare e più specialmente capillare (porpora di HENOCHE, malattia di WERLHOFF, emogenia, in alcune metrorragie della menopausa, ecc.). Dei successi terapeutici sono stati segnalati inoltre nelle emottisi, nelle emorragie post-tifoidiche, e recentemente nella melena e nell'ematemesi da ulcera gastrica. Gli effetti benefici della vitamina C si rivelano ancora con l'esercitare una protezione dalle infezioni e dalle intossicazioni. Delle recenti osservazioni hanno messo in evidenza che accanto alle turbe gravi, in dipendenza di uno stato di vera e propria carenza, esistono delle forme fruste, che si manifestano nella difesa dell'organismo. Ciò era stato già notato dallo stesso SZENT-GYÖRGYI, il quale aveva pensato che durante stati febbrili o tossico-infettivi si verificasse una diminuzione del contenuto in vitamina C negli organi. G. MOURIQUAND ha da parte sua emesso l'opinione che le forme fruste di ipovitaminosi C escono dalla loro fase inapparente soltanto grazie ad un fattore di rivelazione, variabile secondo i casi (squilibrio alimentare, crescita, gestazione, parto, infezioni, intossicazioni, variazioni meteorologiche ecc.).

Recenti ricerche di MAC-KONKEY e SMITH e di HASSELBACH sembrano dimostrare che la somministrazione di vitamina C protegga le cavie dalla comparsa di una tubercolosi ulcerativa dell'intestino per effetto dell'ingestione di espettorato di tubercolotici. NUZZI P. ha osservato una netta diminuzione in acido ascorbico dei polmoni e dei surreni di cavie trattate con tubercolina vecchia di Koch. SCOZ d'altra parte ha dimostrato un aumento di acido ascorbico nel fegato di cavie infette da tubercolosi sperimentale, mentre CATTANEO e SCOZ riferiscono sulla diminuita resistenza alla infezione tubercolare delle cavie in ipovitaminosi C. Secondo BOISSEVAIN e SPILLANE l'acido l-ascorbico sintetico alla concentrazione di 0,001 per cento inibisce lo sviluppo del bacillo tubercolare umano nei terreni artificiali.

La diminuita resistenza del terreno organico, manifestantesi con diminuzione dell'immunità ed insufficiente resistenza dell'organismo alle malattie infettive, è dovuta a carenza di vitamina C e tale è stato osservato, oltre che per la tubercolosi, per le infezioni da pneumococco (WAMUSCHER), per quelle da stafilococco (FINTLAY), per quelle da colibacillo, carbonchio, piociano (ROCHAIX e MICHEL). G. MOURIQUAND ha dimostrato che nell'intossicazione difterica sperimentale la cortico-surrenale si svuota in gran parte del suo acido ascorbico, ma che forti dosi date al momento dell'iniezione della tossina possono mantenere un tasso elevato. Anche EDNA HARDE attribuisce

notevole importanza alle vitamine nella resistenza alle intossicazioni; la stessa HARDE è del parere che la maggiore resistenza del topo rispetto alla cavia, verso alcune intossicazioni, è da mettere in relazione al fatto che il primo è capace di una sintesi propria dell'acido ascorbico. Anche la HARDE ha osservato la scomparsa progressiva dell'acido ascorbico dalla corteccia surrenale in corso di intossicazione difterica. Queste ricerche sono state completate del tutto recentemente in clinica dal giapponese KUMAGAI, il quale in casi di difterite maligna, con mortalità del 70 %, malgrado la somministrazione generosa di siero antidifterico per via endovenosa, ha ottenuto risultati brillanti, aggiungendo la somministrazione quotidiana di 500-600 milligrammi di acido l-ascorbico. La mortalità nei casi trattati in siffatto modo si è abbassata al 30 %. Pare che ciò sia dovuto ad una inattivazione della tossina difterica da parte dell'acido l-ascorbico, come risulterebbe da ricerche di JUNGEBLUTH e ZWEMER.

PENNETTI e DE RITIS determinando nei conigli un'intossicazione fisiologica hanno constatato una diminuzione del contenuto di acido ascorbico nel fegato e nelle surrenali. Secondo i suddetti autori è presumibile che questa caduta dell'acido ascorbico oltre ad essere indice della profonda compromissione dell'organo concorra per se stessa a rendere più grave la intossicazione.

Dato che la glandula surrenale è la glandula più ricca in acido ascorbico ed il suo bilancio diventa passivo in caso di forte intossicazione (difterica per esempio), tenuto conto del ruolo assunto dalla corteccia surrenale nella difesa dell'organismo dalle infezioni e dalle intossicazioni, sarà facile comprendere tutto l'interesse che può avere lo studio del metabolismo della vitamina nelle differenti malattie. La tubercolosi polmonare cronica, realizzando con il suo lungo decorso le note condizioni di tossicosi e determinando un indubbio risentimento sulla funzionalità delle varie glandule, è probabile che debba esercitare delle gravi turbe nel metabolismo della vitamina C.

Come si svolge nell'uomo normale il ciclo della vitamina C? L'organismo dell'uomo non è capace di sintetizzare l'acido ascorbico ed egli perciò deve ricorrere per il suo fabbisogno alle fonti alimentari. Si ritiene generalmente che il bisogno quotidiano per un uomo normale si aggiri intorno ai 70 milligrammi. La vitamina C introdotta nel nostro organismo con l'alimentazione subisce tre differenti destini:

- 1° una certa quantità viene distrutta per fenomeni ossido-riduttori;
- 2° una seconda parte viene adoperata per ricostituire le riserve nei differenti tessuti ed organi;
- 3° infine il rimanente viene eliminato attraverso le urine.

Nell'uomo sottoposto ad un regime alimentare normale il tasso di eliminazione in acido ascorbico (quantità eliminata con le urine nelle 24 ore) è generalmente stabile ed è superiore ai 30 milligrammi. Diversi autori però danno delle cifre sensibilmente varie, ciò che impone, secondo noi, la necessità di praticare parecchi dosaggi successivi per poter conoscere in modo sufficientemente esatto il tasso di eliminazione di un determinato soggetto. HARRIS, RAY e WARD danno come cifre medie negli inglesi sottoposti ad una dieta normale: 30 a 33 milligrammi; VOX RIGALSKY 50 milligrammi di media con oscillazioni varianti fra 36 e 79. A. VAQUETTE, che in un lavoro ben documentato ha studiato i disturbi del ricambio della vitamina C nei tubercolotici polmonari, dà per l'uomo normale una media di 45 con oscillazioni fra 19 e 85 milligrammi. Noi consideriamo come media per l'uomo normale la cifra di 50 milligrammi.

Lo studio del tasso di eliminazione urinaria dell'acido ascorbico presenta un notevole interesse perchè, dati i rapporti esistenti fra la quantità

introdotta, il consumo e le riserve organiche, le variazioni di esso potranno darci utili insegnamenti sul suo metabolismo. Osserviamo ciò che avviene, dal punto di vista sperimentale, prima in un animale normale e poi in un animale sottomesso a regime di carenza. Al riguardo utilizziamo i dati interessanti, che ci vengono offerti dall'eccellente tesi di CIUC. La cavia, animale suscettibile alla carenza, sottomessa ad un regime alimentare normale, presenta un tasso di eliminazione in vitamina C sensibilmente stabile. Una grande quantità di vitamina C, aggiunta al precedente regime, si traduce con una eliminazione urinaria alta e rapidamente progressiva per raggiungere il massimo valore dopo alcune ore. Ripetendo questa prova di carico alimentare in vitamina C ogni giorno, si constaterà che il tasso di eliminazione si stabilizza al massimo valore raggiunto. Seguendo per alcuni giorni a dare alla cavia un regime ipervitaminico, la sospensione brusca di questo determinerà una caduta rapida del tasso di eliminazione, il quale si porta al valore primitivo. Il sacrificio dell'animale, durante la prova di carico, mostra un maggior contenuto di vitamina C negli organi normalmente ricchi. Le suddette esperienze ci portano alla conclusione che in un animale normale, suscettibile alla carenza, sottomesso ad un regime alimentare discretamente ricco in vitamina C, esiste una saturazione degli organi che la contengono e che ogni aumento supplementare di essa si esprime con un aumento brusco del tasso di eliminazione urinaria. Le stesse constatazioni sono state fatte nell'uomo normale, nel quale il tasso di eliminazione aumenta rapidamente e raggiunge il suo massimo alcune ore dopo che si è praticata una iniezione endovenosa di 300 milligrammi di acido ascorbico. Se questa stessa cavia la sottomettiamo ad un regime alimentare ipovitaminico, si constata che il tasso di eliminazione urinaria in acido ascorbico diminuisce e si stabilizza ad un certo livello più basso della norma, mentre d'altra parte diminuiscono contemporaneamente le sue riserve, come ne fanno fede i dosaggi nei suoi organi. Dopo alcuni giorni di questo regime ipovitaminico la somministrazione di una forte dose di acido l-ascorbico determina un aumento lento della eliminazione, con stabilizzazione al suo massimo valore solamente dopo un certo tempo. Questo aumento lento del tasso di eliminazione, cioè non proporzionale alla quantità di vitamina introdotta, dimostra che una parte di questa viene impiegata per la ricostruzione delle riserve, che si erano esaurite precedentemente. La soppressione della prova di carico determina una caduta meno rapida del tasso di eliminazione a causa della utilizzazione delle riserve per compensare la deficienza del regime in vitamina C.

Concludendo possiamo dire che in un animale che essendo in istato di carenza parziale presenta un tasso di eliminazione inferiore alla norma, la prova di carico alimentare mostra un aumento lento del tasso di eliminazione, mentre invece la soppressione di questa stessa prova di carico determina una discesa lenta dei valori di eliminazione.

Nel volere studiare il metabolismo della vitamina C nei nostri soggetti, affetti da tubercolosi polmonare, ci siamo scrupolosamente attenuti agli indirizzi suggeriti dalle citate esperienze. Prima di esporre il protocollo ed i risultati delle nostre ricerche vogliamo fare qualche accenno del metodo di dosaggio e della tecnica usati. Noi abbiamo eseguito il dosaggio della vitamina C nelle urine usufruendo del metodo di MARTINI e BONSIGNORE. Questo metodo si fonda sul principio che l'acido ascorbico, in soluzioni debolmente acide ed in presenza della luce, riduce e scolora il bleu di metilene; l'ottenuta scolorazione si paragona ad un tubo di controllo che contiene una quantità nota di bleu di metilene e della quale bisogna tener conto nel calcolo. Poiché il colore dell'urina dopo l'aggiunta di bleu di metilene vira in verde bisogna usare un liquido di controllo che abbia un colore giallastro come

l'urina in esame. Ciò si ottiene mediante l'aggiunta di poche gocce di una soluzione diluita di bleu di bromotimolo.

A 5 cc. di urina filtrata ed acidificata, mediante l'aggiunta di acido solfosalicilico, si aggiungono cc. 2 della seguente soluzione:

Citrato di sodio	gr. 37,5
Bicarbonato sodio	gr. 10
Acqua	cc. 250

e poi si aggiunge 1 cc. di una soluzione al 5 % di tiosolfato di sodio e cc. 0,2 di bleu di metilene al 1/10.000.

Il tubo di controllo contiene cc. 5 di acido solfosalicilico all'8 %, cc. 2 della soluzione di nitrato e bicarbonato, cc. 1 di tiosolfato, poche gocce di bleu di bromotimolo e cc. 0,2 di bleu di metilene.

I tubi vengono esposti ad una lampada di 500-1000 watt agitando in bagno-maria freddo: il tubo che contiene l'urina perderà presto il colore. Si aggiunge ora il bleu di metilene finchè i due tubi avranno di nuovo lo stesso colore tenendo conto nei calcoli che cc. 1 della soluzione di bleu di metilene corrisponde a milligrammi 0,047 di acido ascorbico. Tenuto conto che la vitamina C, secondo molti ricercatori, è facilmente ossidabile a tal punto che nell'urina esposta all'aria il 20 % del contenuto di essa è dopo circa un'ora già ossidato, ci siamo preoccupati, per conservarla intatta, di fare aggiungere ad ogni campione di urina il 10 % del suo volume in acido acetico glaciale, immediatamente dopo ciascuna minzione. E per rendere praticamente attuabile il sistema si consigliava ad ogni singolo malato, preso come soggetto da esperimento, di urinare in un cilindro graduato e subito dopo chiamare la suora di reparto in servizio diurno o notturno, suora, che da noi appositamente istruita, si incaricava di misurare la quantità di urina emessa ed aggiungere ad essa il 10 % di acido acetico. Noi abbiamo praticato due dosaggi al giorno: uno sulle urine emesse dalle ore 8 alle 16: l'altro sulle urine emesse dalle 16 ore alle 8 del mattino del giorno seguente.

I valori in cifre riportati nel protocollo delle nostre ricerche esprimono il tasso medio di eliminazione giornaliera in vitamina C per ciascun soggetto. I soggetti da noi esaminati riguardano venti malati presi a caso, qualunque fosse la loro forma clinico-radiologica e qualunque fosse il metodo di cura adoperato.

Osserv. I. — M. B. Tubercolosi cavitaria unilaterale con stato generale buono in cura di pneumotorace. A regime normale tasso di eliminazione successivo di: 31, 19, 26 milligrammi ossia 29 di media e cioè nettamente inferiore al coefficiente normale di eliminazione. Dopo somministrazione quotidiana di 300 milligrammi di Redoxon per bocca, i valori di eliminazione sono stati successivamente di: 62, 120, 222 milligrammi. Al settimo giorno dopo soppressione della prova di carico, si è verificata una discesa lenta del tasso di eliminazione, che è stato di: 143, 55, 34.

Osserv. II. — B. O. Fibrotorace destro con infiltrazione recente acinodosa al lobo superiore sinistro in cura di pneumotorace omolaterale. Tasso di eliminazione di: 22, 21 milligrammi; media: 21. Dopo prova di carico con 300 milligrammi di Redoxon per tre giorni, si hanno i seguenti valori: 60, 161, 207 milligrammi. Cessata la prova di carico caduta del tasso a: 150, 62, 34, 24.

Osserv. III. — T. G. Tubercolosi polmonare cronica in corso di trattamento pneumotoracico bilaterale. Valori successivi di eliminazione: 19, 21 milligrammi; media: 20. Dopo prova di carico con 300 milligrammi di Re-

doxon al giorno : 70, 120, 161, 169. Soppressa la prova di carico si ha : 41, 43, 43, 26.

Osserv. IV. — K. M. Tubercolosi miliare cronica con caverna a stampo alla regione infraclavare destra, con espettorazione bacillifera e stato generale mediocre. Saltuariamente fatti emottoici. Tasso di eliminazione: 20, 23 milligrammi; media: 22. Dopo somministrazione quotidiana di 300 milligrammi di Redoxon, per sei giorni, si hanno i seguenti valori: 36, 57, 69, 96, 188, 184. Cessata la prova di carico caduta a: 61, 59, 43.

Osserv. V. — T. G. Piopneumotorace destro con espettorazione bacillifera e stato generale scadente. Temperatura febbrile. Valori successivi di eliminazione: 15, 14, 19 milligrammi; media: 16. Dopo prova di carico con 300 milligrammi di Redoxon, per cinque giorni, si ha: 25, 36, 121, 136, 152. Dopo soppressione della prova di carico caduta a: 71, 58, 46, 32.

Osserv. VI. — D. G. Broncopolmonite ulcero-caseosa estensiva di tutto il polmone destro con condizioni generali molto scadenti; temperatura febbrile. Tasso di eliminazione: 12, 14 milligrammi; media: 13. Dopo prova di carico con 300 milligrammi al giorno di Redoxon passa a: 32, 45, 34, 39, 80, 120. Cessata la prova di carico i valori scendono a: 28, 15, 9.

Osserv. VII. — S. M. Fibrocaseosi bilaterale con vasta caverna alla regione parailare destra e con stato generale deficiente ed espettorazione bacillifera; temperatura febbrile. Tasso di eliminazione: 22, 18 milligrammi; media: 20. Dopo prova di carico con 300 milligrammi di Redoxon, somministrato per sei giorni, si hanno i seguenti valori: 45, 46, 50, 92, 147, 198. Cessata la prova si ha: 52, 37, 31, 26.

Osserv. VIII. — M. V. Tubercolosi bilaterale, cavitaria, emottoica, con condizioni generali precarie; temperatura febbrile. Tasso di eliminazione: 9, 11, 8, 10; media: 9 milligrammi. La prova di carico con somministrazione di 300 milligrammi di Redoxon, per sei giorni, dà i seguenti valori: 36, 40, 52, 86, 111, 126. Con la interruzione della prova di carico di ha: 42, 36, 21, 16.

Osserv. IX. — M. T. Tubercolosi fibrosa densa, estesa alle due regioni apicali, abacillare con stato generale mediocre. Tasso di eliminazione: 14, 16, 12; media: 14 milligrammi. Dopo prova di carico con somministrazione di 300 milligrammi di Redoxon al giorno si ha: 28, 42, 153, 142, 190, 264. Sospesa la prova di carico si scende a: 210, 112, 68, 62, 35, 18.

Osserv. X. — L. P. Lobite superiore destra ad evoluzione prevalentemente fibrosa, bacillare, con stato generale discreto. Tasso di eliminazione: 15, 16, 13; media: 15 milligrammi. Dopo prova di carico con 300 milligrammi di Redoxon al giorno, si hanno successivamente i seguenti valori: 86, 124, 176, 227. L'interruzione della prova di carico fa scendere i suddetti valori a: 152, 72, 46, 39, 22.

Osserv. XI. — D. P. Broncopolmonite ulcero-caseosa bilaterale in soggetto profondamente intossicato; bacillare. Tasso di eliminazione: 12, 14, 12 milligrammi; media: 13. Dopo prova di carico con somministrazione quotidiana di 300 milligrammi di Redoxon si ha: 34, 55, 88, 106, 136. Cessata la prova di carico si scende a: 83, 84, 42, 28.

Osserv. XIII. — C. P. Tubercolosi fibro-ulcerativa del lobo superiore destro con caverna recente alla regione medio-toracica sinistra; febbrile, bacillifero, intossicato. Valori successivi di eliminazione: 16, 20, 18 milli-

grammi; media: 18. Con prova di carico mediante somministrazione di 300 milligrammi di Redoxon per sette giorni si hanno i seguenti valori: 55, 99, 111, 114, 148, 167, 257. Dopo interruzione della prova di carico discesa dei suddetti valori a: 162, 84, 62, 38, 21.

Osserv. XII. — B. P. Tuberculosis fibro-ulcerosa bilaterale più estesa a destra; afebrile, bacillare. Stato generale discreto. Tasso di eliminazione: 17, 23, 19 milligrammi; media: 20. Dopo prova di carico con Redoxon in quantità di 300 milligrammi somministrati per cinque giorni si ha: 43, 60, 112, 180, 260. Cessata la prova di carico si scende a: 188, 96, 82, 48, 32.

Osserv. XIV. — M. M. Lobite superiore destra escavata in soggetto bacillifero, febbrile. Tasso di eliminazione: 21, 23, 21 milligrammi; media: 22. Dopo prova di carico con Redoxon in dose di 300 milligrammi pro die, per sei giorni, abbiamo i seguenti valori di eliminazione: 68, 90, 120, 172, 190, 230. Dopo sospensione della prova di carico caduta a: 158, 68, 44, 26.

Osserv. XV. — M. A. Fibro-sclerosi del lobo superiore destro con esiti di pleurite omolaterale. Apirettico; stato generale buono. Valori successivi del tasso di eliminazione: 35, 32, 34 milligrammi; media: 34. Dopo somministrazione quotidiana di 300 milligrammi di Redoxon, per cinque giorni, il tasso di eliminazione è stato successivamente: 70, 144, 175, 220, 284 milligrammi. Sospesa la prova di carico si hanno i seguenti valori: 160, 58, 35 milligrammi.

Osserv. XVI. — F. G. Tuberculosis micronodulare del lobo superiore sinistro con caverna a stampo alla regione sottoclaveare. Apirettico; stato generale buono. Tasso di eliminazione: 18, 19, 25 milligrammi; media: 21. Con prova di carico, previa somministrazione quotidiana di 300 milligrammi di Redoxon per quattro giorni si hanno i seguenti valori: 58, 178, 208, 242. Sospesa la prova si scende a: 78, 54, 24.

Osserv. XVII. — Z. N. Tuberculosis cavitaria bilaterale; bacillare, subfebbrile, stato generale scadente. Tasso di eliminazione: 11, 12, 11 milligrammi; media: 11. Stabilitasi la prova di carico con 300 milligrammi di Redoxon, somministrato per cinque giorni, si hanno i seguenti valori: 22, 48, 97, 132, 169. La sospensione della prova dà: 65, 47, 31, 26 milligrammi.

Osserv. XVIII. — K. L. Tuberculosis ulcero-cascosa estesa ai due lobi superiori. Temperatura subfebbrile, bacillare, stato generale mediocre. Tasso di eliminazione: 14, 15, 13 milligrammi; media: 14. Con prova di carico (Redoxon 300 milligrammi pro die) si hanno successivamente i seguenti tassi di eliminazione: 52, 111, 135, 164, 181, 213. Cessata la prova di carico caduta a: 88, 46, 30 milligrammi.

Osserv. XIX. — M. V. Fibrotorace cavitario destro; apirettico, bacillifero, stato generale discreto. Tasso di eliminazione: 18, 16, 14 milligrammi; media: 16. Dopo prova di carico con 300 milligrammi di Redoxon al giorno i suddetti valori salgono a: 24, 42, 97, 121, 173, 210 milligrammi. Sospesa la prova di carico si scende a: 118, 76, 47, 18.

Osserv. XX. — I. L. Tuberculosis miliarica cronica; apirettica, abacillare, stato generale buono. Tasso di eliminazione: 18, 21, 22 milligrammi; media: 20. Dopo prova di carico con Redoxon (300 milligrammi pro die) si hanno i seguenti valori: 28, 76, 164, 248, 280 milligrammi. Sospesa la prova di carico caduta a: 68, 44, 24 milligrammi.

Quello che risalta subito dalle nostre venti osservazioni è che in tutti i casi è stato notato un tasso di eliminazione urinaria, in acido ascorbico, molto inferiore alla norma. I risultati delle nostre ricerche sono perfettamente sovrapponibili a quelli trovati da altri autori che si sono occupati dello stesso argomento (HASSELBACH, VAQUETTE, NICITA, GOGGA e SCHOLZ).

All'obiezione che ci si potrebbe muovere che i malati fossero sottoposti ad un regime di relativa carenza, noi facciamo presente che i ricoverati usufruivano di un regime alimentare libero e nel quale erano sempre presenti due arance ed un limone al giorno, oltre le quotidiane razioni di verdura cruda.

Nella esperienza della prova di carico, attuata per ogni singolo malato con la somministrazione giornaliera di 300 milligrammi di Redoxon, noi abbiamo osservato un tasso di eliminazione, non proporzionale alla quantità introdotta; le stesse variazioni che si avevano nella cavia, a regime ipovitaminico, sottomessa a prova di carico, noi le troviamo nei nostri venti ammalati; e cioè aumento lento, stabilizzazione tardiva, diminuzione progressiva del tasso di eliminazione urinaria in acido ascorbico.

Un'altra constatazione che abbiamo fatta è, che il coefficiente di eliminazione è stato nettamente più basso in quei malati che presentavano lesioni estese, bilaterali, accompagnate da profondo decadimento delle condizioni generali. Dopo quello che abbiamo riferito è lecito domandarsi perché i tubercolotici polmonari, pur usufruendo di un regime alimentare ricco in vitamina C, regime sufficiente per gli individui normali, presentano invece un ricambio che si identifica a quello della cavia in regime di carenza parziale? In base a tali constatazioni noi dobbiamo supporre che nei tubercolotici polmonari esiste un consumo esagerato di vitamina C, chiaramente documentato dalle variazioni del tasso di eliminazione.

Appare quindi conforme alla realtà che questo maggiore fabbisogno in vitamina C dei tubercolotici polmonari, rispetto agli individui normali, debba determinare una diminuzione delle riserve organiche. Ora l'esistenza di questo marcato deficit in vitamina C nei tubercolotici ci mostra tutto l'interesse che vi è nel ristabilire il pareggio della ipovitaminosi C.

In quanto concerne la spiegazione di tale comportamento nei tubercolotici polmonari noi siamo condotti ad ammettere che, a simiglianza di quanto avviene negli animali in preda a processi tossici od infettivi, che presentano un grado marcato di ipovitaminosi C, la tubercolosi, malattia cronica a spiccato andamento tossiemico e nella quale si realizza un'insufficienza epato-surrenalica con depressione dell'apparato reticolo-endoteliale, determini un maggior consumo di vitamina C.

La lotta ingaggiata dall'organismo contro il bacillo tubercolare è sostenuta in modo preponderante dal tessuto mesenchimale, il quale, nelle diverse e continue fasi di lotta, può nel massimo periodo di evoluzione della malattia tubercolare esaurire le sue possibilità di difesa, e ciò è reso manifesto, per quel che riguarda il grado di ipovitaminosi C, da un deficit particolarmente marcato del fattore C. Pare accertato da ricerche di autori italiani (VITELLO, GUGLIUCCI) che il sistema reticolo-endoteliale abbia non poca importanza nel metabolismo della vitamina C. Il GUGLIUCCI servendosi della possibilità di ottenere il blocco o la stimolazione del S. R. E. con particolari sostanze colloidali, e notando le variazioni dell'ascorbemia in rapporto alle modificazioni funzionali del sistema, è giunto alla conclusione che il sistema reticolo-endoteliale ha anche la funzione di regolazione del metabolismo della vitamina C.

Dalle nostre ricerche appare un rapporto stretto tra gravità della malattia ed importanza del deficit in fattore «C» che si può enunciare con la seguente formula: «più gravità presenta la malattia, maggiore ne è in generale il deficit». Pur sapendo che la carenza in vitamina C nei tubercolotici polmo-

nari non è che l'espressione di una lesione organica molto più generale ed estesa noi non siamo alieni dall'ammettere che la somministrazione di acido l-ascorbico sintetico possa contare nei tubercolotici polmonari qualche successo terapeutico soprattutto per quel che riguarda la ripresa delle condizioni generali.

RIASSUNTO

Gli autori mettono in rilievo un deficit in vitamina C nei tubercolotici polmonari attraverso lo studio del tasso di eliminazione urinaria. Trovano un deficit particolarmente marcato nelle forme estese, febbrili, di tubercolosi polmonare, accompagnate da cachessia. Concludono ammettendo che il fabbisogno maggiore di vitamina C dei tubercolotici polmonari, rispetto ai soggetti sani, sia probabilmente da attribuirsi allo stato di maggiore o minore tossiemia cronica, dovuto alla malattia tubercolare stessa, la quale determina contemporaneamente uno stato di depressione funzionale del sistema reticolo-endoteliale, che sembra presiedere alla regolazione del metabolismo della vitamina C.

RÉSUMÉ

Les AA. mettent en évidence un déficit en vitamine C chez les tuberculeux pulmonaires à travers le taux d'élimination urinaire. Ils trouvent un déficit particulièrement marqué dans les formes étendues, fébriles, de tuberculose pulmonaire s'accompagnant de cachexie. Ils concluent que le plus grand besoin de vitamine C des tuberculeux pulmonaires, par rapport aux sujets sains, est probablement dû à l'état de plus ou moins grand de toxémie, due à la maladie tuberculeuse elle-même, laquelle détermine contemporanément un état de depression fonctionnelle de l'état réticulo endothélial qui semble présider à la regularisation du métabolisme de la vitamine C.

ZUSAMMENFASSUNG

Verff. stellten durch Taxierung der Harnausscheidung, einen Ausfall der C-Vitaminen bei Lungentuberkulösen fest. Einen besonders deutlichen Ausfall finden Verff. bei ausgebreiteten fieberhaften, mit Kachessie einhergehenden Formen der Lungentuberkulose und kommen zu dem Schluss, dass der grössere Bedarf an C-Vitaminen der lungentuberkulösen gegenüber der gesunden Individuen, wahrscheinlich auf dem mehr oder weniger geringen, durch die tuberkulöse Krankheit selbst ausgelösten, Stand der chronischen Toxiemie, beruhe, der zugleich einen funktionellen Depressionszustand des retikel-endothelialen Systems hervorruft den Metabolismus der C-Vitamine zu regeln scheint.

SUMMARY

The authors, studying the percentage of urinary elimination, have found a deficiency of vitamin C in pulmonary tuberculosis patients; this is particularly marked in the extensive, feverish forms of pulmonary tb., accompanied by cachexia. They conclude that the greater need of vitamin C in sufferers from pulmonary tb., in relation to sound subjects, is probably to be attributed to the greater or lesser state of chronic toxæmia, due to the tuberculous state itself, which determines at the same time a state of functional depression in the reticulo-endothelial system, that seems to control the regulation of the metabolism of vitamin C.

BIBLIOGRAFIA

- ABELS H. — «Wien. klin. Wochenschr.», T. XLIII, pag. 1350-1352, 30 oct. 1930.
 BEZSSONOFF et DELIRE A. — «Comp. rend. de l'Acad. de Science», T. CXCVI, pagine 2036-2038, 20 giugno 1933.
 BOISSEVAIN Ch. A. et SPILLANCE J. H. — «The Amer. Rev. of Tub.», N. 5, 1937.
 CALVAO P. E., CARDOZO D. M. — «Comp. Rend. des séanc. de la Soc. de Biol.», T. XX, pag. 115, N. 3, 1934.
 CAPELLI F. — «Riv. Patolog. e Clin. della Tub.», N. 5, 1937.
 CATTANEO e SCOZ. — «Boll. Soc. Biol. Sper.», N. 10, 1936.
 CHUC R. — Fixation et élimination de la Vit. C. «Tesi di Parigi 1933».
 GIROUD A. et LEBLOND C. P. — «La Presse Médicale», N. 10, 1935.
 GIROUD A. et LEBLOND C. P. — «La Presse Médicale», N. 54, 1935.
 GOGGA et SCHOLZ. — «Zeitschr. f. Tub.», N. 4, 1937.
 GUGLIUCCI A. — «Arch. p. lo stu. d. fisiop. e clin. d. ric.», Fasc. VI, 1937.
 HARDE. — «Comp. Rend. Acc. Sc.», N. 13, 1934.
 HASSELBACH F. — «Zeitschr. f. Tub.», N. 5-6, 1936.
 HASSELBACH F. — «Deuts. Med. Wochenschr.», N. 23, 1936.
 JNGELBLUTT e ZWEMER. — «Proc. Soc. Exp. Biol.», Vol. XXII, 1935.
 KUMAGAI, IAMAGAMI, NIKAI e IMUI. — «Shin. Woch.», N. 28, 1937.
 MARTINI E. e BONSIGNORE T. — «Boll. Soc. It. Biol. Sper.», Fasc. V, 1934.
 MEA L. — «Gior. d. Tsiol.», N. 3, 1938.
 MITOLO. — «Arch. d. Fisiol.», Vol. 34, 1934.
 MOURIQUAND G. — «Le Monte Médical.», N. 188, 1936.
 NICITA A. — «Riv. d. Patol. e clin. d. Tub.», N. 1, 1938.
 NUZZI P. — «Boll. Soc. Biol. Sper.», N. 10, 1935.
 PLAUT et BULOW. — «Klin. Wochen.», N. 8, 1935.
 PENNETTI G. e DE RITIS F. — «Min. Med.», N. 18, 1938.
 ROHMER M. — «Le Bull. Med.», 27 luglio 1929.
 SZENT-GYÖRGYI. — Identification of Vitamine C. «Nature» London, 18 febbraio 1933.
 SZENT-GYÖRGYI. — Vitamine C., adrénaline, et capsule surrénales. «Deutsch. Med. Wochenschr.», N. 22, 1932.
 TILLMANS J., HIRSCH P., et HIRSCH W. — «Zeitschr. f. Huntersuch. d. Lebensmitt.», gennaio 1932.
 VAQUETTE A. — «Rev. de la Tuberculose», N. 4, 1937.
 VENZA. — Emottisi? Tubercolari, il trattamento con acido ascorbico (citato da Vercesi).
 VERCESI R. — «Annali Ist. Forl.», N. 10, 1937.
 VITELLO A. — «Neopsichiatria», N. 3, 1937.

~~327127~~



53629

