

RENDICONTI DELLA R. ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

Classe di Scienze fisiche, matematiche e naturali.

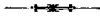
Estratto dal vol. XXVII, serie 6^a, 1^o sem., fasc. 2-3. - Roma, febbraio 1938-XVI

**Azione dei vaghi sul metabolismo dei glicidi. —
I. Sul comportamento del glicogeno epatico,
cardiaco e muscolare in seguito alla vago-
tomia bilaterale nei colombi.**

NOTA

DI

V. ZAGAMI



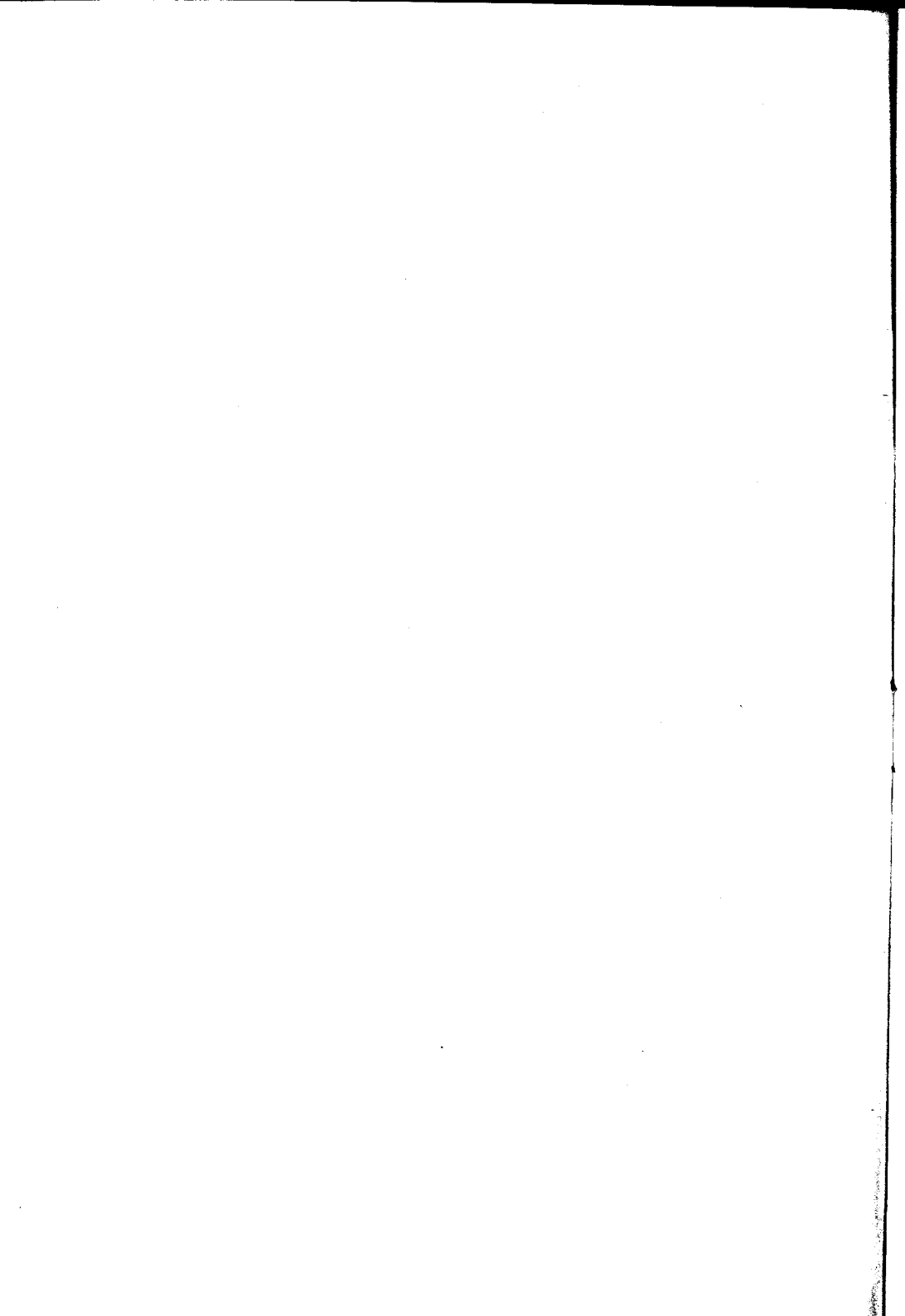
Bird
B
57
53

ROMA

DOTT. GIOVANNI BARDI

TIPOGRAFO DELLA R. ACCADEMIA NAZIONALE DEI LINCEI

1938-XVI





Fisiologia. — *Azione dei vaghi sul metabolismo dei glicidi.* —
I. *Sul comportamento del glicogeno epatico, cardiaco e muscolare
in seguito alla vagotomia bilaterale nei colombi* ⁽¹⁾. Nota di
V. ZAGAMI, presentata ⁽²⁾ dal Corrisp. S. BAGLIONI.

È noto che i vaghi esercitano una notevole azione sul metabolismo dei glicidi. Varie sono state le condizioni sperimentali con cui si è cercato di mettere in evidenza questa azione: studiando gli effetti consecutivi alla annullata o esaltata attività dei vaghi, per mezzo del taglio uni- o bilaterale del nervo, o per mezzo di applicazioni su di esso di opportuni anestetici, o per mezzo di stimolazione faradica del nervo integro o del suo moncone centrale o periferico; studiando gli effetti consecutivi alla somministrazione di farmaci vago- o simpaticotropi, nonché quelli consecutivi alla somministrazione di sostanze ed ormoni ad azione iper- o ipoglicemizzante, comparativamente, in condizioni di normale, esaltata o annullata attività dei vaghi; studiando, infine, sempre comparativamente nelle condizioni sperimentali suddette, l'andamento della secrezione di ormoni (insulina, adrenalina, ecc.) di fondamentale importanza per il metabolismo dei glicidi.

Ma nelle condizioni sperimentali ricordate si è tenuto conto quasi esclusivamente della glicemia e delle sue variazioni quantitative; relativamente poco numerose sono le ricerche, in cui si è tenuto conto anche del comportamento dei glicidi degli organi, come indubbiamente sarebbe convenuto per potere con maggiore precisione interpretare l'argomento in questione.

Forse questo studio unilaterale del problema è la causa principale, per cui non si è arrivati ancora a precisare in modo chiaro e sicuro quale sia effettivamente l'ufficio esercitato dai vaghi sul metabolismo dei glicidi, e, più particolarmente ancora, quale il complesso meccanismo di azione.

Non è nostra intenzione riportare in questa breve Nota tutta la copiosa letteratura esistente in merito; ci limitiamo solo a ricordare le principali ricerche, con le quali si è cercato di studiare, più particolarmente, le variazioni del glicogeno negli organi, connesse con l'attività dei vaghi.

Era già nota, in base ai classici lavori di Cl. Bernard, l'importanza dei pneumogastri per la regolazione della funzione glicogenica del fegato; ma per quanto concerne il meccanismo di azione, solo più tardi, in seguito alle ri-

(1) Lavoro eseguito nell'Istituto di Chimica biologica della R. Università di Roma.

(2) Nella seduta del 6 febbraio 1938.

cerche dei fratelli A. e E. Cavazzani⁽¹⁾, di Morat e Dufourt⁽²⁾, ecc., si poté ritenere come dimostrata la esistenza di nervi, che regolano direttamente la glicogenesi epatica, e si cominciò a parlare di nervi glicosecretori e glicoinibitori.

Arthaud e Butte⁽³⁾ osservarono nei cani, dopo stimolazione del vago sottodiaphragmatico, abbondante produzione di glicosio, che, in seguito, Butte⁽⁴⁾ attribuì all'influenza esercitata dal vago sulla glicogenesi epatica.

Anche Levene⁽⁵⁾ nei cani, e Dubois⁽⁶⁾ nelle marmotte affermarono la esistenza di fibre glicosecretorie nel tronco del vago. Invece Morat e Dufourt⁽⁷⁾ avendo constatato, che dopo la stimolazione del vago la produzione di glicosio di regola si arrestava, e solo in rari casi presentava aumento, ritennero possibile la esistenza nel vago anche di fibre glicoinibitorie, ad azione ordinariamente prevalente su quelle secretorie.

Ma in merito una serie di importanti e pregevoli indagini è stata condotta nel Laboratorio di Stefani⁽⁸⁾ dai suoi collaboratori (A. e E. Cavazzani, B. Vasoin, A. Farini, A. Berti, A. Roncato, A. Rossi).

Con adatta tecnica, A. e E. Cavazzani⁽⁹⁾, nel 1892, dimostrarono, che in seguito alla stimolazione elettrica del plesso celiaco aumentava la percentuale del glicosio nelle vene sopraepatiche, nel mentre diminuiva, in quantità corrispondente, il glicogeno del fegato, e conclusero, che « il plesso celiaco contiene fibre nervose, la cui eccitazione stimola le cellule epatiche, determinando lo svolgimento in esse di un'attività, in virtù della quale il glicogeno accumulato viene trasformato in glucosio ».

Vasoin⁽¹⁰⁾, nel 1903, mise in evidenza, che nelle rane ibernanti, in seguito al risveglio, prodotto dall'innalzamento rapido della temperatura ambiente, il glicogeno epatico diminuisce in proporzione notevolmente maggiore nelle

(1) A. ed E. CAVAZZANI, *Le funzioni del pancreas ed i loro rapporti colla patogenesi del diabete*. Venezia, Nodari, 1892; *Sulla funzione glicogenica del fegato*. « Ann. di Chim. e Farmacol. », 1894.

(2) J. P. MORAT e DUFOURT, *Les nerfs glycosécréteurs*. « Arch. de Physiol. norm. et path. », 6, 371, 1894.

(3) A. ARTHAUD e L. BUTTE, *Recherches sur les effets produits par la section des vagues au dessus du diaphragme*. « C. R. Soc. Biol. », 1889.

(4) L. BUTTE, *Action du nerf pneumogastrique sur la fonction glycogénique du foie*. « C. R. Soc. Biol. », 45, 166 e 734, 1894.

(5) P. A. LEVENE, *Die Zuckerbildende Funktion des N. Vagus*. « Central f. Physiol. », 8, 337, 1894.

(6) DUBOIS, *Variation du glycogène du foie*. « C. R. Soc. Biol. », 45, 219, 1894.

(7) J. P. MORAT e DUFOURT, *Action du nerf pneumogastrique sur la glycogénèse*. « Arch. de Physiol. norm. et path. », 6, 631, 1894.

(8) A. STEFANI, *Azione dei vaghi sugli scambi e sulla temperatura interna*. « Arch. Fisiol. », 5, 285, 1908; *Nervi regolatori del ricambio*. « Atti R. Acc. Naz. Lincei, Memorie », 12, 255, 1919.

(9) A. e E. CAVAZZANI, loc. cit.

(10) B. VASOIN, *Sul glicogeno epatico delle rane ibernanti e sulle sue modificazioni quantitative in seguito ad un aumento rapido della temperatura nelle rane normali e nelle rane vagotomizzate*. « Lo Sperimentale », 57, 584, 1903.

rane vagotomizzate che nelle normali; e pertanto l'A. conclude, che il vago contiene fibre glicosecretorie.

Gli stessi risultati hanno ottenuto, sempre sperimentando su rane, Farini ⁽¹⁾ nel 1908, e Berti e Roncato ⁽²⁾ nel 1909.

In seguito Roncato ⁽³⁾, sperimentando su conigli, appena sacrificati, a cui stimolava con corrente indotta, per la durata di 30-60' minuti, il moncone periferico del vago destro o sinistro al collo, dopo averlo isolato dal simpatico, ha dimostrato, che, per effetto di tale stimolazione, diminuisce la trasformazione del glicogeno epatico in glicosio, che — come è noto — in un primo tempo dopo la morte dipende da attività delle cellule epatiche sopravvivenenti. Egli pertanto conclude, che il vago spiega un'azione inibitrice sulla glicogenesi epatica, anche *post mortem*, quando la circolazione è sospesa, e quindi il fattore nervoso e l'umorale agiscono sulla glicogenesi epatica indipendentemente l'uno dall'altro.

Rossi ⁽⁴⁾, sperimentando su conigli, a cui tagliava, in due tempi, i vaghi al disotto dell'origine dei laringei inferiori, trovò, che dopo due giorni di digiuno nel fegato di animali vagotomizzati si aveva sempre minore quantità di glicogeno di quella contenuta nel fegato di animali con vaghi integri, parimenti a digiuno da due giorni. Successivamente, lo stesso Autore ⁽⁵⁾ dimostrò, che la glicosuria, che si provoca in-via riflessa mediante stimolazione del moncone centrale del vago, si accompagna a diminuzione del glicogeno epatico.

Come si vede, soprattutto dalle ricerche eseguite nel Laboratorio di Stefani, risulta dimostrata l'azione inibitrice diretta del vago sulla mobilitazione del glicogeno epatico.

Le indagini più recenti sono state dirette in ispecial modo a precisare l'eventuale azione dei vaghi sulla secrezione di determinati ormoni. Si è così attribuita ad essi una funzione regolatrice per la secrezione di adrenalina (Tournade, Chabrol e Taditch ⁽⁶⁾, Gutowski ⁽⁷⁾, ecc.), una funzione regola-

(1) A. FARINI, *Sulle variazioni quantitative del glicogeno e delle sostanze albuminose del fegato per la influenza della temperatura e del taglio dei vaghi*. «Atti R. Ist. Veneto di Sc., Lett. ed Arti», 67, 261, 1907-08.

(2) A. BERTI e A. RONCATO, *Ulteriori ricerche sul glicogeno e sul grasso del fegato delle rane vagotomizzate in contributo all'azione del vago sugli scambi*. «Atti R. Ist. Veneto di Sc., Lett. ed Arti», 69, 963, 1909-10.

(3) A. RONCATO, *Rapporti tra la coordinazione nervosa e la coordinazione umorale della funzione glicogenetica del fegato*. «Arch. Fisiol.», 13, 305, 1915.

(4) A. ROSSI, *Influenza del pneumogastrico sulla mobilitazione degli idrati di carbonio del fegato*. «Arch. Fisiol.», 13, 155, 1915.

(5) A. ROSSI, *Azione riflessa del pneumogastrico sulla mobilitazione degli idrati di carbonio del fegato*. «Arch. Fisiol.», 14, 184, 1916.

(6) A. TOURNADE, M. CHABROL e S. TADITCH, *Interventions d'actions vasoconstrictives indépendantes du système nerveux dans la genèse de l'hypertension post-dépressive qui suit l'excitation centrifuge du vague*. «C. R. Soc. Biol.», 89, 879 e 881, 1923.

(7) B. GUTOWSKI, *Rôle des surrénales dans l'hypertension artérielle après l'excitation du bout périphérique du nerf vague*. «C. R. Soc. Biol.», 92, 1000, 1925.

trice per la secrezione di insulina (Britton⁽¹⁾, La Barre⁽²⁾, ecc.), e si comprende agevolmente da ciò quali notevoli perturbazioni possa apportare nel metabolismo dei glicidi una alterata attività dei vaghi.

Non ci risulta, che siano state eseguite indagini col preciso intento di studiare il comportamento del glicogeno nel muscolo cardiaco e nei muscoli scheletrici, in condizioni di modificata o lesa attività dei vaghi. Soltanto di recente Debois⁽³⁾ ha riscontrato nei gatti, in seguito ad iniezione endovenosa di glicosio, forte aumento del glicogeno muscolare negli animali normali, che non si verificherebbe invece nei vagotomizzati.

Poichè la glicopessi muscolare sarebbe condizionata dalla presenza di insulina, l'Autore interpreta tale diverso comportamento ammettendo e convalidando la funzione regolatrice per la secrezione di insulina, che spetterebbe ai vaghi, e che mancherebbe precisamente negli animali vagotomizzati.

Per estendere precedenti nostre esperienze, di cui riferiremo in una prossima Nota, ci era indispensabile conoscere, con sufficiente esattezza, l'ordine e l'entità delle eventuali variazioni quantitative del glicogeno epatico, cardiaco e muscolare, indotte dalla vagotomia, particolarmente nel colombo; e, dato che la letteratura non ci forniva, da quanto abbiamo visto, esatte e precise notizie al riguardo, si imponeva questo accertamento.

Poichè dalle ricerche eseguite a tale intento sono emersi fatti, a nostro parere, meritevoli di considerazione, intendiamo riassumerli nella presente Nota.

Le esperienze sono state condotte su 28 colombi, divisi in due gruppi. Un primo gruppo (Gruppo I) ci è servito per ricavare i valori normali di confronto, relativi al contenuto in glicogeno del fegato, del cuore, e dei muscoli pettorali, e, a tale scopo, gli animali sono stati sacrificati, in condizioni perfettamente normali, dopo un digiuno di 24, 48 o 96 ore. Un secondo gruppo (Gruppo II) ci è servito per ricavare le variazioni quantitative del glicogeno epatico, cardiaco e muscolare, indotte dalla vagotomia bilaterale, e, a tale scopo, gli animali sono stati sacrificati dopo 24, 48 o 96 ore dall'inizio del digiuno coincidente, in questo caso, colla vagotomia.

Precisamente, ogni gruppo è risultato composto da tre colombi « pavoncelli bianchi », i quali sono stati sacrificati dopo 24 ore dall'inizio del digiuno (Gruppo I), o dall'inizio del digiuno coincidente colla vagotomia (Gruppo II), e da undici colombi « torraioli », di stipti diversi, di cui sei sono stati sacrificati dopo 24 ore, tre dopo 48 ore e due dopo 96 ore dal-

(1) S. W. BRITTON, *The nervous control of insulin secretion*. « Amer. Journ. Physiol. », 74, 291, 1925.

(2) J. LA BARRE, *Le pneumogastrique, nerf insulino-secreteur*. « Arch. Int. de Physiol. », 29, 238, 1927 e 37, 1, 1933.

(3) G. DEBOIS, *Sur la reconstitution du glycogène musculaire perdu par le travail*. « C. R. Soc. Biol. », 103, 546, 943 e 944, 1930.

l'inizio del digiuno (Gruppo I), o dall'inizio del digiuno coincidente colla vagotomia (Gruppo II).

Abbiamo scelto i colombi per queste esperienze, anzitutto, perchè proprio per questa categoria di animali ci interessava accertare le variazioni quantitative del glicogeno indotte dalla vagotomia, e, in secondo luogo, perchè, come era già noto, e come è stato visto anche recentemente da Moracci⁽¹⁾ nel nostro Istituto, questi animali, in confronto degli altri, tollerano assai bene la vagotomia bilaterale al collo.

La vagotomia è stata praticata nella parte inferiore del collo. Si eseguiva una incisione postero-mediana dei tegumenti, e con successivo spostamento di essi verso destra e verso sinistra, si individuavano e si isolavano i vagni, che venivano poi tagliati, asportandone un tratto della lunghezza di 1-2 cm.

Gli animali sono stati sacrificati tutti per dissanguamento, dopo aver prelevato dei campioni di sangue per la determinazione del tasso glicemico, che si è eseguita col micrometodo di Bang. Subito dopo la morte si prelevavano, il più rapidamente possibile, il cuore, il fegato e un tratto dei muscoli pettorali, e, seguendo le modalità di tecnica già in una nostra precedente Nota⁽²⁾ dettagliatamente descritte, si determinava il contenuto in glicogeno mercè il metodo di Pflüger, combinato con quello di Bang (pel dosaggio dello zucchero riducente ottenuto in seguito all'idrolisi).

Nell'annessa tabella sono riportati i risultati ottenuti.

(1) E. MORACCI, *Sul decorso del digiuno nei colombi normali e vagotomizzati*. « Riv. Pat. Sper. », 10, 434, 1933.

(2) V. ZAGAMI, *Sul contenuto comparativo in glicogeno di vari segmenti del sistema nervoso centrale e di vari organi toracici ed addominali*. « Arch. Fisiol. », 35, 407, 1936.

TABELLA I.

Numero progressivo degli animali	Sesso	Peso corporeo gr.	Razza	Tempo trascorso dall'inizio del digiuno (Gruppo I) o dall'inizio del digiuno e dalla vagotomia (Gruppo II) ore	Glicogeno nel sangue gr. %	Glicogeno gr. %			Medie parziali: Glicogeno: gr. %					
						Cuore	Fegato	Muscoli pectorali	Cuore	Fegato	Muscoli pectorali			
GRUPPO I. - Colombi normali														
1	♂	355	pavoncelli:	24	0.137	0.392	0.312	0.608						
2	♀	270	»	24	0.146	0.361	0.909	0.831						
3	♂	370	»	24	0.150	0.262	0.499	1.194	0.338	0.573	0.877			
4	♂	360	terraloli	24	0.146	0.102	0.031	0.753						
5	♀	320	»	24	0.176	0.196	0.060	0.648						
6	♂	400	»	24	0.181	0.141	0.350	0.703						
7	♂	350	»	24	0.157	0.238	0.055	0.469						
8	♂	330	»	24	0.168	0.121	0.751	0.729						
9	♀	330	»	24	0.180	0.136	0.034	0.725	0.155	0.213	0.671			
10	♂	290	»	48	0.201	0.101	0.063	0.815						
11	♀	340	»	48	0.160	0.062	0.036	0.474						
12	♀	350	»	48	0.160	0.136	0.014	0.864	0.100	0.037	0.718			
13	♂	310	»	96	0.174	0.095	0.098	0.555						
14	♂	315	»	96	0.162	0.125	0.090	0.510	0.108	0.094	0.532			
Medie complessive . . .						0.165	0.176	0.235	0.706					

Segue: Tabella I.

Numero progressivo degli animali	Sesso	Peso corporeo gr.	Razza	Tempo trascorso dall'inizio del digiuno (Gruppo I) o dall'inizio del digiuno e dalla vagotomia (Gruppo II) ore	Glicosio nel sangue gr. %	Glicogeno gr. %			Medie parziali: Glicogeno: gr. %			
						Cuore	Fegato	Muscoli pettorali	Cuore	Fegato	Muscoli pettorali	
GRUPPO II. - Colombi vagotomizzati												
1	♀	240	pavoncelli	24	0,191	0,496	2,362	0,054				
2	♂	320	»	24	0,207	0,411	0,241	0,194				
3	♂	380	»	24	0,154	0,646	1,654	0,153	0,518	1,419	0,134	
4	♂	450	torraloli	24	0,196	0,135	0,259	0,316				
5	♀	440	»	24	0,168	0,103	0,689	0,182				
6	♂	360	»	24	0,251	0,121	0,139	0,317				
7	♂	340	»	24	0,240	0,190	0,103	0,126				
8	♀	310	»	24	0,250	0,171	0,239	0,187				
9	♂	340	»	24	0,213	0,280	0,076	0,153	0,167	0,300	0,213	
10	♂	340	»	48	0,247	0,086	0,163	0,304				
11	♂	315	»	48	0,181	0,134	0,120	0,150				
12	♂	400	»	48	0,261	0,260	0,466	0,210	0,160	0,249	0,221	
13	♀	320	»	96	0,244	0,116	1,130	0,101				
14	♀	300	»	96	0,186	0,136	0,166	0,322	0,126	0,648	0,211	
Medie complessive . . .						0,213	0,230	0,579	0,197			

Contenuto in glicogeno nel cuore: Nei colombi normali il contenuto in glicogeno nel cuore è risultato di gr. 0.176 ‰, in media, considerando complessivamente i valori spettanti a tutti i colombi (pavoncelli e torraioli). Medie più alte (gr. 0.338 ‰) si hanno, considerando separatamente i valori spettanti ai pavoncelli, e medie invece più basse (gr. 0.155 ‰), considerando separatamente i valori spettanti ai torraioli, sacrificati dopo un corrispondente periodo (24 ore) di digiuno.

Nei vagotomizzati il contenuto in glicogeno nel cuore è risultato di gr. 0.230 ‰, in media, considerando complessivamente i valori spettanti a tutti i colombi. Anche in questo caso, medie più alte (gr. 0.518 ‰) si hanno considerando separatamente i valori spettanti ai pavoncelli, e medie più basse (gr. 0.167 ‰), considerando separatamente i valori spettanti ai torraioli, sacrificati, come i precedenti, dopo 24 ore dalla vagotomia e dall'inizio del digiuno.

Raffrontando le medie complessive, sembra che nei colombi vagotomizzati il contenuto in glicogeno nel cuore sia più elevato, che nei controlli normali (gr. 0.230 ‰ nei primi, e gr. 0.176 ‰ nei secondi), ma in effetti, mentre la differenza è netta ed evidente nei pavoncelli (gr. 0.518 ‰ nei vagotomizzati e gr. 0.338 ‰ nei normali), risalta poco invece nei torraioli (gr. 0.157 ‰ nei vagotomizzati e gr. 0.132 ‰ nei normali).

Contenuto in glicogeno nel fegato: Nei colombi normali il contenuto in glicogeno nel fegato è risultato di gr. 0.235 ‰, in media, considerando complessivamente tutti gli animali. Come per il cuore, medie più alte (gr. 0.573 ‰) si hanno considerando a parte i pavoncelli, e medie più basse (gr. 0.213 ‰) considerando a parte i torraioli, sacrificati, come i precedenti, dopo 24 ore di digiuno.

Nei vagotomizzati, il contenuto in glicogeno nel fegato è risultato di gr. 0.579 ‰, in media, considerando complessivamente tutti gli animali. Persistono anche qui medie più alte (gr. 1.419 ‰) nei pavoncelli, e medie più basse (gr. 0.300 ‰) nei torraioli, vagotomizzati e digiunanti da uno stesso periodo di tempo.

Raffrontando le medie complessive, il contenuto in glicogeno nel fegato appare indubbiamente più elevato nei vagotomizzati (gr. 0.579 ‰), che nei controlli normali (gr. 0.235 ‰): tale differenza è netta nei pavoncelli (gr. 1.419 ‰ nei vagotomizzati e gr. 0.573 ‰ nei normali), un po' meno accentuata nei torraioli (gr. 0.350 ‰ nei vagotomizzati, e gr. 0.144 ‰ nei normali).

Contenuto in glicogeno nei muscoli pettorali: Nei colombi normali il contenuto in glicogeno nei muscoli pettorali è risultato di gr. 0.706 ‰, in media, considerando tutti gli animali; di gr. 0.877 ‰ considerando solo i pavoncelli; e di gr. 0.671 ‰ considerando solo i torraioli a digiuno, al pari dei pavoncelli, da 24 ore.

Nei vagotomizzati, il contenuto in glicogeno nei muscoli pettorali è risultato di gr. 0.197 ‰, in media, considerando tutti gli animali; di

gr. 0.134 % considerando solo i pavoncelli; e di gr. 0.213 % considerando solo i torraioli, a digiuno e vagotomizzati, al pari dei precedenti, da 24 ore.

Raffrontando le medie complessive, il contenuto in glicogeno nei muscoli pettorali appare nettamente inferiore nei vagotomizzati (gr. 0.197 %, in media) rispetto ai controlli normali (gr. 0.706 %, in media). Come sempre, la differenza è più marcata nei pavoncelli (gr. 0.134 % nei vagotomizzati, e gr. 0.877 % nei normali), che nei torraioli (gr. 0.215 % nei vagotomizzati e gr. 0.659 % nei normali).

Riassumendo e concludendo adunque, nei colombi « pavoncelli bianchi », dopo 24 ore di digiuno, il contenuto in glicogeno nel cuore, nel fegato e nei muscoli pettorali, è risultato nettamente più elevato, che nei comuni colombi « torraioli », a digiuno da un corrispondente periodo di tempo.

Nei colombi vagotomizzati da 24 a 96 ore, in confronto coi normali, pari essendo tutte le altre condizioni sperimentali, compreso il periodo di digiuno subito, è risultato un contenuto in glicogeno lievemente più alto nel cuore, sensibilmente più alto nel fegato, e nettamente più basso nei muscoli pettorali.

Queste differenze, tra colombi normali e colombi vagotomizzati, si sono manifestate più nette nei colombi pavoncelli che nei colombi torraioli.

Dare una interpretazione di questi fatti sarebbe ora prematuro: ci riserviamo perciò di discuterli insieme con i risultati, che emergeranno dalle esperienze che si impongono e ci proponiamo di istituire a seguito delle presenti.

~~323303~~



54707

