

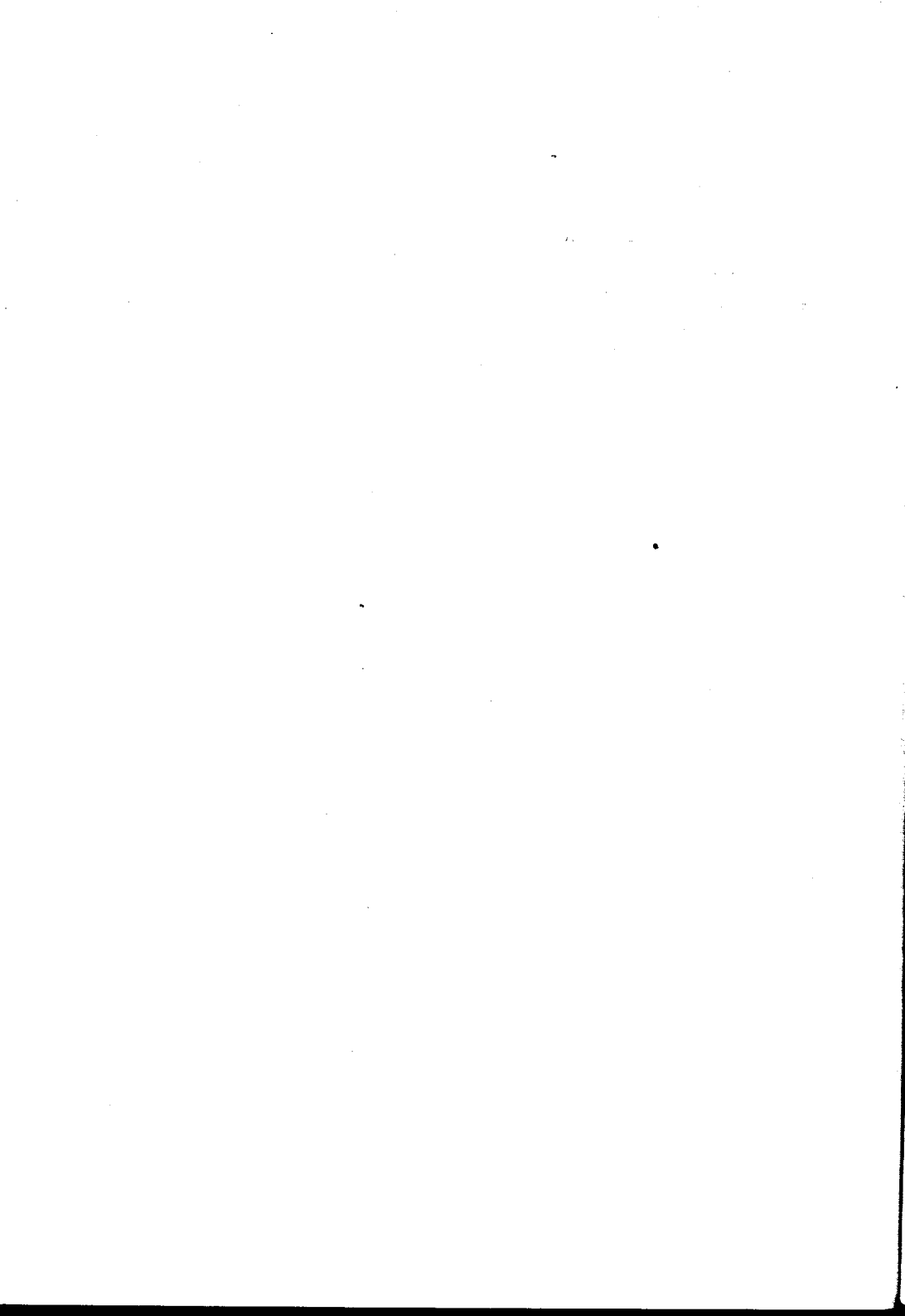
Dott. ANDREA CITARDA

AZIONE DELL' ACIDO PANTOTENICO  
SUL TASSO GLICEMICO E SULLA DIA-  
STASI EMATICA IN SOGGETTI DIABETICI

Estratto dall'ARCHIVIO  
PER LO STUDIO DELLA FISIOPATO-  
LOGIA E CLINICA DEL RICAMBIO  
Anno XI - Fasc. 5



DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI  
ROMA - VIA DELLA PACE, 35  
1943

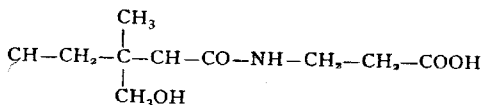


AZIONE DELL'ACIDO PANTOTENICO  
SUL TASSO GLICEMICO  
E SULLA DIASTASI EMATICA  
IN SOGGETTI DIABETICI

Dott. ANDREA CITARDA, Assistente

Era stato osservato che trattando il lievito autoclavato con terra di fullonc, il filtrato, conteneva un nuovo fattore, il cui isolamento, identificazione, e sintesi si debbono al WILLIAMS e collaboratori [1].

La formula di struttura di questa nuova sostanza è stata così fissata:



2-4-diossi-3-dimetil-butirril-analina.

Può ottenersi in due forme otticamente attive. In natura esiste la forma destrogira con potere rotatorio pari a:

$$(\alpha) (18^\circ \text{ C. D.}) = \mp 33^\circ \text{ in alcool.}$$

Termostabile può essere inattivato dagli alcali e dagli acidi che idroliticamente lo scindono nei suoi costituenti; è stato preparato sotto forma di sale di calcio o di sodio e cristallizzato in aghi incolori molto igroscopici.

NOTA: all'atto della pubblicazione del presente lavoro è apparso in « Riforma Medica » (n. 51, 1942), un lavoro di MORELLI e D'AFFLITTO su « Influenza dell'acido pantotenico sulla glicemia nei diabetici ». Gli AA. hanno osservato che, nei diabetici, la somministrazione di mgr. 100 di acido pantotenico per via venosa, provoca una netta diminuzione del tasso glicemico, specie della glicemia capillare, e le curve glicemiche da carico di glucosio ed acido pantotenico differiscono dalle rispettive curve di controllo per un'ascesa meno alta e meno duratura, specie a carico della glicemia capillare. Concludono in via ipotetica che l'acido pantotenico favorisce la glicogenosintesi.

WILLIAMS [2], ha denominato questa-sostanza, acido pantotenico, e l'ha considerata quale nuovo fattore di crescita.

L'acido pantotenico è notevolmente diffuso in natura ed è un fattore biologico importantissimo per l'accrescimento di molti batteri (E. E. SNELL, F. M. STRONG e W. H. PETERSON [3]; J. H. MÜLLER e A. W. KLOTZ [4]; MAZZA e LENTI [5]) e delle piante verdi (R. J. WILLIAMS e E. ROHRMANN [6]).

Il WILLIAMS [7], aveva potuto osservare che l'acido pantotenico era capace di stimolare lo sviluppo delle cellule di lievito e successivamente PRATI e WILLIAMS [8] comunicavano che in minime dosi, l'acido pantotenico esercitava spiccata azione stimolante sulla respirazione del lievito e dei tessuti della mela e della patata. WILLIAMS, EAKIN e SNELL [9], confermavano in ulteriori ricerche, che la vitamina  $B_5$  (acido pantotenico), è indispensabile per lo sviluppo di tutte le specie di lievito sottoposte ad esperimento. Ancora sarebbe capace di favorire l'accrescimento dei pulcini (PENNINGTON e WILLIAMS, SNELL [10]), dei ratti (UNNA e SAMPSON [11], OLESON ecc. [12], ZSCHIESCHE e MITCHELL [13]) e del cane (MCKIBBIN, BLACK ed ELEHJEN [14]).

Sembra però che la proprietà di favorire l'accrescimento sia dovuta ad un'altra sostanza non ancora isolata dall'acido pantotenico, il cosiddetto « fattore W ». (BLACK, OLESON, FROST, ecc. [15]).

Un'attività specifica dell'acido pantotenico è l'antidermatitica del pulcino; la carenza di questo fattore nel pulcino, determina la comparsa di una dermatite che guarisce previa somministrazione di detta vitamina. JUKES [16] e Collaboratori, avevano pertanto identificato l'acido pantotenico col fattore antidermatitico del pulcino. È durante la carenza di vitamina  $B_5$ , che i muscoli della gamba dei pulcini ne contengono in confronto a quelli normali soltanto il 30 % ed il midollo il 31 % (SNELL, PENNINGTON, WILLIAMS [17]), ed è stata notata una degenerazione delle guaine mieliniche e dei cilindri nel midollo (PHILIPPS ed ENGEL [18]). È stato anche notato che nel ratto, la carenza di vitamina  $B_5$  può determinare una modificazione del colorito normale del pelo in grigio, e che nella tarda estate e nell'autunno, il colorito diventa grigio più rapidamente che in primavera.

L'acido pantotenico impedisce la modificazione del colorito dei peli in grigio, e favorisce lo sviluppo dei giovani ratti, ed in ciò l'acido pantotenico, dimostrerebbe un'azione superiore a quella posseduta da tutti i componenti del complesso  $B_2$  (MORGAN, FAY SIMMS [19]). Negli animali poi, divenuti grigi, per avitaminosi da acido pantotenico, si era notata degenerazione della zona reticolare dei surreni, con deposito di pigmento gial-

lo, aumento del connettivo e cospicua vascolarizzazione; infine, perdita della sostanza elastica della cute ed assenza della spermatogenesi.

La somministrazione di ormone corticale, di estratti tiroidei o di adrenalina, ritarda la comparsa della colorazione grigia del pelo; ma dopo due o tre settimane dal trattamento, si ha un incanutimento totale dei peli. Nella femmina carenzata, si hanno disturbi della lattazione che possono essere eliminati con acido nicotinico, con vitamina  $B_6$ , riboflavina e con vitamina  $B_5$  (acido pantotenico) (MORGAN, FAY, DAVISON e SIMMS [20]).

Per quanto riguarda la fisiopatologia umana, tenuta presente l'attività esplicata sull'emopoiesi dalla lattoflavina, dall'acido nicotinico e dall'adermina, era da prevedere una eventuale analoga azione del fattore del filtrato, ma i risultati ottenuti sono incerti.

È accertata un'intima relazione tra il fattore del filtrato ed i componenti del complesso  $B$ , che KÜHNAU [21], riunisce in tre gruppi:

I Gruppo (fattori di accrescimento):

- a) lattoflavina;
- b) una cozimasi;
- c) il fattore W.

II Gruppo (fattori antidermatitici):

- a) acido nicotinico;
- b) adermina o vitamina  $B_6$ ;
- c) fattore del filtrato o acido pantotenico o vitamina  $B_5$ .

III Gruppo:

Comprende cinque fattori che influenzano la crasi sanguigna.

A dimostrare gli intimi rapporti fra i derivati del complesso  $B$  ed acido pantotenico, stanno i seguenti fatti:

nei pellagrossi, nei beri-beri e nei fenomeni di carenza da lattoflavina, è stata notata una forte diminuzione del tasso ematico di acido pantotenico che normalmente oscillerebbe fra  $\gamma$  0,19 e  $\gamma$  0,32 per cc. (STAMBERG [22]). L'iniezione di  $\gamma$  200 di lattoflavina per kgr. in peso, determina un aumento del tasso ematico di lattoflavina dello 80 % e dell'acido pantotenico del 45 %; l'aumento della lattoflavina determina d'altra parte un aumento del fosfo-piridin-nucleotide che proviene dall'acido nicotinico [22].

Per quanto riguarda l'azione esplicata dall'acido pantotenico nell'uomo, sono da ricordare gli esperimenti di ANNONI [23] che, studiando l'azione della Vitamina  $B_5$  sulla crasi sanguigna, ha potuto notare un discreto aumento dei reticolociti ed aumento notevole specie nei casi di anemia di media intensità, ed un discreto aumento del tasso di emoglobina e dei globuli rossi nella quasi totalità degli anemici secondari. In tre casi di anemia perniciosa, la somministrazione per 22 giorni di acido pantotenico ha peggiorato la crasi sanguigna; infine ha notato scarsa azione sui globuli bianchi.

In un caso di Morbo di Werlhof ed in uno di tromboastenia tipo Glanzmann, si è notato un notevole aumento delle piastrine.

Secondo l'A., l'acido pantotenico, oltre ad avere un discreto potere antianemico, ha anche potere antiemorragico intervenendo sul meccanismo della coagulazione del sangue.

COPPO e LEONARDI [24] in sei casi di anemia perniciosa, hanno osservato in cinque, un modesto ma netto aumento dei reticolociti. Concludono che l'acido pantotenico partecipa con altri elementi del complesso  $B_2$  (acido nicotinico, adermina) di importanti proprietà che hanno rapporti con la patogenesi delle anemie a tipo ipercromico, ma che detta vitamina non può identificarsi con una ipotetica vitamina antianemica o anti-perniciosa, nè col fattore esogeno.

SCOLARI [25] non ha osservato alcuna modificazione essenziale studiando l'azione della vit.  $B_5$  in alcune dermopatie (eczema diffuso, prurigo di Hebra, strofulo, lichen ruber planus), tranne un miglioramento della sintomatologia subbiettiva nelle forme pruriginose.

Alcuna modificazione clinica ed ematologica hanno potuto osservare ROSSI e CONTE-MAROTTA [26] in tre casi di anemia perniciosa, nei quali somministravano per tre giorni mgr. 250 di acido pantotenico *pro die*.

MORELLI [27] lo ha sperimentato in dieci casi di anemia perniciosa riportando un netto aumento dei reticolociti che coincide per quanto riguarda il tempo di comparsa, con quello della crisi reticolocitaria da preparati epatici: non ha apprezzato modificazioni degne di nota delle condizioni generali nè del chimismo gastrico.

Per quanto è stato già esposto non sono più da mettere in dubbio gli stretti legami fra acido pantotenico ed i restanti componenti del complesso  $B$ . È nota infatti l'importanza di alcune vitamine del gruppo sulla glicoregolazione ed i rapporti specie fra vitamina  $B_1$  ed alcune attività enzimatiche: ho pertanto creduto non privo di interesse indagare circa l'azione del-

l'acido pantotenico sul tasso glicemico e sulla amilasi ematica di alcuni diabetici.

Già VERROTTI, VECCHIO e NASSO, si sono occupati dei rapporti fra vitamina  $B_5$  e ricambio degli idrati di carbonio. VERROTTI [28], studiandone l'azione sulla glicemia semplice e da carico di glucosio in bambini della prima infanzia, ha notato un aumento della glicemia base che della curva da carico, attribuendo alla vitamina  $B_5$  una azione surrenosimile. VECCHIO [29] studiando il comportamento del fattore del filtrato sul tasso glicemico in bambini normali, nota ipoglicemia a digiuno, e le curve glicemiche da carico presentano una tendenza alla normalizzazione con rapido ritorno di valori di partenza, e ne deduce che l'acido pantotenico influenza favorevolmente il metabolismo degli idrati di carbonio.

Secondo le ricerche di NASSO [30] l'acido pantotenico per via parenterale, avrebbe una modesta ed incostante azione ipoglicemizzante sulla glicemia a digiuno ed alcuna azione sulle curve glicemiche da carico di glucosio, mentre potenzierebbe la iperglicemia adrenalinica e quella insulinica. Attraverso prove farmacodinamiche, pensa in via ipotetica, che la vitamina  $B_5$  ecciti alcuni ricettori del sistema nervoso simpatico e parasimpatico.

Per quanto riguarda l'azione esercitata dall'acido pantotenico sulla amilasi ematica ed urinaria in soggetti normali, BROGI [31] ha osservato nei bambini, costante diminuzione dell'amilasemia, mentre la diastasi urinaria è quasi sempre aumentata.

La diastasi, come è noto, è un fermento che ha origine soprattutto nel pancreas, ma anche nel fegato.

Secondo le ricerche di BULLO e POLI [32]), e quelle di FRANZI [33], si avrebbe nell'organismo la tendenza a mantenere costante il tasso della amilasi ematica eliminando l'eccesso attraverso l'emuntorio renale.

Qualche autore ha voluto negare qualsiasi valore alla amilasi, essendo stata considerata quale fattore catabolico di rifiuto.

Sembra invece che mediante l'amilasi, l'organismo impedisca l'aumento in circolo di prodotti anormali che si formano durante il metabolismo degli idrati di carbonio. Infatti, l'introduzione nel circolo sanguigno di una soluzione di amido, determina rapidamente un aumento cospicuo della amilasi analogamente a quanto avviene dopo dieta prevalentemente idrocarbonata (GARGASOLE [34]).

L'adrenalina, che come è noto, è una sostanza glicogenolitica, determina un aumento della emodiastasi e pertanto è da ritenere che siano le sostanze glicogenolitiche a determinare un aumento delle emodiastasi (LOESCHKE [35]).

È da ritenere che l'amilasi ematica agisca in stretto rapporto al metabolismo degli idrati di carbonio.

Le mie ricerche sono state condotte su cinque diabetici con acido pantotenico Lépetit.

Per il controllo, ad ogni individuo a digiuno dalla sera precedente, fu prelevato il sangue dal polpastrello del dito medio e contemporaneamente dalla vena mediana del gomito, alcuni cc. di sangue che venivano posti a siarare per la successiva determinazione del tasso diastasesimico.

Subito dopo venivano iniettati sottocute a ciascun diabetico mgr. 200 di acido pantotenico (Pantotene Lépetit).

Successivi prelevamenti per la ricerca del tasso glicemico dopo 1/2 ora, 1, 2, 3 ore dalla somministrazione dell'acido pantotenico.

Dopo l'ultimo prelevamento fu praticato un nuovo salasso per la determinazione del tasso diastasesimico.

Per la determinazione del tasso glicemico ho seguito il II micrometodo di Bang e per la diastasesimia quello di WOHLGEMUTH [36].

Riporto nella seguente tabella i valori ottenuti:

Casato	Tasso glicemico prima del trattamento con acido pantotenico gr. ‰	Tasso glicemico dopo l'introduzione di mgr. 200 di acido pantotenico, gr. ‰				Valore diastasesimico	
		1/2 ora	1 ora	2 ore	3 ore	Prima	Dopo 3 ore
P. G.	2,70	3,10	3,21	3,07	2,85	55	50
L. M.	1,71	1,93	1,78	1,21	1,48	71	50
G. P.	1,81	1,43	1,99	2,21	1,71	62	55
S. G.	3,28	2,92	2,57	2,21	3,14	62	62
L. T.	2,85	2,50	2,14	2,50	2,35	50	42

Dai valori riportati nella precedente tabella risulta che, tranne nel primo caso, in cui i valori della curva glicemica da carico di acido pantotenico sono tutti superiori a quello della glicemia iniziale, si è determinato un abbassamento del tasso glicemico sotto l'azione del trattamento, ed in un caso (n. 3), l'abbassamento è stato sensibile dopo la prima mezz'ora. Ciò dà ragione a ritenere che l'influenza della vitamina B<sub>5</sub> si esplica nel diabetico a funzione ipoglicemizzante.

Contemporaneamente, i valori del tasso diastasemico sono anch'essi abbassati.

È da supporre quindi che l'ipoglicemia che si verifica, sia effetto di un'azione dell'acido pantotenico sul meccanismo glicoregolatore che nel diabetico è alterato, meccanismo complesso e risultante di più fattori e che non avvenga attraverso una più intensa azione diastasemica. Ciò sarebbe confermato anche dal comportamento del caso n. 1, dove con l'aumento dei valori del tasso glicemico, si mantengono invariati quelli della diastasemia.

*(Pervenuto in Redazione  
il 21 maggio 1943)*

RIASSUNTO. — L'A. ha studiato l'azione dell'acido pantotenico sul tasso glicemico e sulla diastasi ematica in soggetti diabetici.

Si è in genere ottenuto un abbassamento del tasso glicemico come di quello diastasemico.

È da supporre che l'azione ipoglicemizzante sia dovuta all'influenza dell'acido pantotenico sul meccanismo glicoregolatore che nel diabetico risulta alterato e non attraverso una più intensa azione diastasemica.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] R. J. WILLIAMS e coll., « Journ. Am. Chem. Soc. », vol. 55, pag. 2912, 1933.
- [2] — ibidem, vol. 60, pag. 2719, 1938.
- [3] E. E. SNELL, F. M. STRONG e W. H. PETERSON, « Journ. Am. Chem. Soc. », vol. 60, pag. 2825, 1938.
- [4] Y. H. MÜLLER e A. W. KLOTZ, idem, vol. 60, pag. 3086, 1938.
- [5] MAZZA e LENTI, *La ricerca scientifica*, 1941.
- [6] R. Y. WILLIAMS e E. ROHRMANN, « Plant. Physiol. », vol. 10, pag. 559, 1935.
- [7] WILLIAMS, vedi n. 1.
- [8] PRATT e WILLIAMS, « R. Y. Journ. Gen. Physiol. », vol. 22, pag. 637, 1939.
- [9] R. J. WILLIAMS, EAKIN e SNELL, « Journ. Am. Chem. Soc. », vol. 62, pag. 1204, 1940.
- [10] PENNINGTON, WILLIAMS, SNELL, « J. Biol. Med. », 1940.
- [11] UNNA e SAMFSON, « Proc. Soc. Exper. Biol. Med. », 1940.
- [12] OLEOSON, WOOLEY, ELVEHJEN, « Proc. Soc. Exper. Biol. Med. », vol. 45.

- [13] E. ZISCHESCHE e MITCHELL H. H., « Proc. Soc. Exper Biol. Med. », vol. 45, pag. 505, 1940.
- [14] MCKIBBIN J. M., BLACK S. e ELVEHJEM C. A., « Am. Journ. of Physiol. », vol. 130, pag. 365, 1940.
- [15] BLACK, FROST, ELVEHJEN, « J. Biol. Chem. », 132, 1940.
- [16] JUKES, « J. A. C. B. », 61, 975, 1939.
- [17] SNELL, PENNINGTON, WILLIAMS, « J. Biol. Med. », 1940.
- [18] PHILIPPS ed ENGEL, citati da VERROTTI, « Rif. Med. », n. 18, pag. 594, 1942.
- [19] MORGAN, FAY, SIMMS, citati da VERROTTI, idem.
- [20] MORGAN, FAY, DAVISON e SMMS, citati da idem.
- [21] KÜRNAU, « Congr. Soc. Ped. Med. It. Wiesbaden », 1938.
- [22] STAMBERG, citato da VERROTTI.
- [23] ANNONI, « Rif. Med. », n. 35, 1061, 1942.
- [24] COPPO e LEONARDI, « Boll. Acc. Med. Roma », fasc. 11, 12, 275, 1941.
- [25] SCOLARI, « Studi Saresesi », 18, 1940.
- [26] ROSSI e CONTE-MAROTTA, « Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. », 16, 441, 1941.
- [27] MORELLI, « Rif. Med. », 40, 1171, 1942.
- [28] VERROTTI, « Rif. Med. », 18, 595, 1942.
- [29] VECCHIO, « La. Pediatria », 5, 177, 1942.
- [30] NASSO, « Arch. Ital. Ped. e Puer. », vol. IX, 1, 1942.
- [31] BROGI, « Folia Medica », n. 10, 355, 1942.
- [32] BULLO e POLI, « Arch. Pat. e Clin. Med. », 16, 181, 1936.
- [33] FRANZI, « La. Pediatria », 654, 1937.
- [34] GARGASOLE, citato da BROGI.
- [35] LOESCHKE, ibidem.
- [36] WOHLGEMUTH, « Berl. Klin. Wochen », n. 27, 1908.

98042

51017

