

50/214

Mix B72

82

Dott. CLAUDIO MALAGUZZI VALERI

*Assistente e Docente dell'Istituto di Patologia speciale medica e Metodologia clinica
della Università di Bari. Direttore: Prof. Virgilio Chini*



Gli squilibri vitaminici

Estratto da «CLINICA NUOVA»

Luglio 1946

A. II - N. 7

«CLINICA NUOVA»

RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE

ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458

1156

Si ritiene che, a differenza di quanto avviene per gli ormoni, le vitamine non possano provocare disturbi da iperdosaggio, ed in effetti in linea di massima è così; ma vi sono alcune circostanze speciali nelle quali l'eccessiva somministrazione di una vitamina provoca fenomeni patologici; si tratta di quelle che io ho chiamato « *azioni antagonistiche da squilibrio* » (20), che rappresentano un caso speciale delle « correlazioni intervitaminiche » di Mitolo (25, 26). La caratteristica più saliente di tali fenomeni è che l'eccessiva somministrazione di una vitamina non provoca sempre gli stessi effetti patologici, ma cagiona volta a volta sintomi di carenza di diverse altre vitamine, a seconda di circostanze che esamineremo più oltre.

E' un nuovo e recente capitolo della vitaminologia di grande interesse sia dottrinale che pratico, che può ormai essere affrontato un po' organicamente, anche per edificare qualche ipotesi di lavoro che ci permetta di approfondirne lo studio. Vi è ormai al proposito un discreto numero di osservazioni sia sperimentali che cliniche.

Nel 1935 György (15) osservò che nei ratti tenuti a dieta priva di B₆ se non si somministra B₁ non si ha dermatite, ma polineurite; se allora si aggiunge alla dieta B₁ guarisce la polineurite, e compare la dermatite. Questi rapporti fra B₁ e B₆ sono confermati dalle ricerche di Richards (29) che osservò che nei ratti forti dosi di B₁ ostacolano l'accrescimento, che procede invece normalmente aggiungendo alla dieta forti quantità di B₆.

Questi antagonismi da squilibrio sono stati osservati in questi anni particolarmente tra vari fattori del gruppo B, e tra questi e l'ac. ascorbico, ossia in genere tra i fattori vitaminici che partecipano ai processi di ossido-riduzione intraorganica.

Le forti dosi di ac. nicotinico possono rendere evidenti se latenti, od aggravare se presenti, le avitaminosi B₁, B₂, A, C. Spies, Vilter e Ashe (33) osservarono in pellagrosi il rapido peggiorare dei sintomi di avitaminosi A, B₁, B₂, C in seguito alla terapia co nac. nicotinico. Sebrén e Butler (32) notarono in donne con ariboflavinosi sperimentale il peg-

giurare dei sintomi dopo somministrazione di ac. nicotinico, e così pure Sydenstricker e coll. (34), Lund e Geill (19) e Dostrowsky e Sagher (13) in casi di ariboflavinosi spontanea. Perosa (27) ha notato la comparsa di una sindrome carenziale a tipo di beri-beri umido in un paziente che aveva ricevuto forti quantità di nicotamide e di ferro.

In un malato di Salvesen (30) comparve pellagra in seguito a somministrazione di 6 g di ac. ascorbico; Alwall (2) non riuscì ad ottenere il fenomeno in una sua malata; ma bisogna notare che questa aveva ricevuto nei giorni precedenti 10,6 g di PP, e che quindi non era in condizioni di squilibrio. Delachaux (11) vedè che per azione di forti dosi di vitamina C l'eliminazione di aneurina e di riboflavina si annulla.

Bichel e Meulengracht (5) e Lund e Geill (l.c.) (in 2 casi) osservarono comparsa di pellagra in ariboflavinotici durante la cura con B₂.

Uno dei fattori che più può dare « antagonismi da squilibrio » è l'aneurina; Spies, Vilter, Ashe (l.c.) notarono peggioramento dei sintomi di avitaminosi C e Delachaur (11, 12) aumento dell'eliminazione della riboflavina dopo somministrazione di dosi elevate di B₁. Di grande interesse sono particolarmente gli squilibri tra B₁ e PP. In una malata di Lehmann e Nielsen (18) comparve pellagra dopo somministrazione di 300 mg di B₁, sebbene la dieta fosse normale; in uno di Braendstrup (7) dopo 170 mg; anche Salvesen (30) riporta 2 casi nei quali comparvero alterazioni cutanee dopo uso di dosi elevate di B₁.

Infine anche le osservazioni cliniche di T. e J. Gillmann (14), sebbene non facilmente interpretabili, dimostrano come le forti dosi di vitamine pure possono produrre effetti dannosi, e comunque contrari a quelli desiderati.

Le osservazioni fin qui riportate hanno tutte a prima vista un'apparenza paradossale; tutti questi vari fattori, dal punto di vista fisiologico, agiscono infatti sinergicamente, e si trovano ordinariamente associati negli alimenti. Come mai in talune condizioni si comportano invece come antagonisti? Se esaminiamo quali siano tali condizioni notiamo che sempre siamo in presenza di un forte squilibrio; ossia un fattore è somministrato in quantità superiore alla fisiologica, mentre un altro od altri sono in deficit, o almeno ai limiti inferiori del fabbisogno normale; in queste circostanze compaiono o si aggravano i sintomi di deficit dei fattori in difetto, indipendentemente dalla natura del fattore somministrato in eccesso. Si tratta quindi di chiarire perchè mai in queste condizioni di « squilibrio » sostanze che ordinariamente sono sinergiche si comportino da antagoniste; anzi, esaminando la letteratura, si vede che questi antagonismi da squilibrio si verificano in genere tra fattori che fisiologicamente sono sinergici.

RICERCHE SPERIMENTALI

Le prime ricerche sperimentali sull'argomento sono quelle condotte nel nostro Istituto. Malaguzzi Valeri, Conese e Putignano (22) hanno osservato che forti dosi di aneurina provocano la scomparsa dell'ac. nicotinic dalle urine; Malaguzzi Valeri e Neri (23, 24) hanno dimostrato che in tali condizioni l'ac. nicotinic diminuisce anche nel fegato e nel liquor; esso quindi viene distrutto nell'organismo, o trasformato in trigonellina ed in ac. nicotinurico, quindi in forma fisiologicamente inattiva. Somministrando invece forti dosi di ac. nicotinic a soggetti normali Malaguzzi Valeri e Conese (21) hanno osservato un forte aumento dell'eliminazione urinaria della B₁; Perosa (28), sempre nel nostro Istituto, ha provocato una avitaminosi B₁ più precoce e più grave in colombi trattati con forti dosi di PP che in colombi tenuti semplicemente a dieta priva di B₁. I risultati di Malaguzzi Valeri, Conese e Putignano sono stati confermati da Kühnau (17) che ha osservato che dopo un carico di B₁ quasi tutto l'ac. nicotinic delle urine si trova sotto forma di trigonellina, e da Ciusa (9), che notò scomparsa dell'acido nicotinic dalle urine dopo carico di aneurina.

Lo studio dei rapporti tra altri fattori del gruppo B è ora in corso nel nostro Istituto.

E' solo quindi per ora la questione dei rapporti tra B₁ e PP che ha qualche base sperimentale; per essa sono state anche elaborate interessanti teorie. Dobbiamo esaminare separatamente l'effetto di forti dosi di B₁ sul ricambio dell'ac. nicotinic e quello di forti dosi di questo sul metabolismo della aneurina.

Dalle nostre ricerche sperimentali risulta, come già si è detto, che forti dosi di aneurina provocano una diminuzione dell'ac. nicotinic sia nell'urina che nei liquidi interstiziali che negli organi di deposito; vi è quindi una sua aumentata distruzione. Sappiamo che in condizioni normali la maggior parte dell'ac. nicotinic introdotto viene trasformato in sostanze fisiologicamente inattive, e non dosabili con i comuni metodi al BrCN: trigonellina ed ac. nicotinurico. Questa trasformazione avviene probabilmente durante i processi di ossidazione intraorganica, ai quali l'ac. nicotinic partecipa come coenzima I^a e II^a insieme alla aneurina (come cocarbossilasi), alla riboflavina (come fermento respiratorio giallo), al ferro (come citocromo) e ad altri fattori vitaminici. Per azione della aneurina tale distruzione (o trasformazione) aumenta, senza però una proporzionale azione fisiologica, almeno a quanto pare si possa dedurre dalle citate osservazioni cliniche. Questo fatto si può interpretare in vari modi.

Schrieder e Kuehnau (31) ritengono che i fattori B₁ e PP agiscano

come un complesso attivo, che si trova in proporzioni ottimali solo quando ambedue le sostanze vengano somministrate insieme; se una viene data in forti dosi, per il formarsi di tale complesso, si consumano tutte le riserve dell'altra, e si provocano sintomi di deficit; perchè ciò possa avvenire bisogna ammettere che il fattore introdotto in eccesso non si accumuli, ma ne venga consumato in quantità maggiori del fabbisogno fisiologico giornaliero, provocando un maggior consumo anche del fattore in deficit.

Kuehnau (17) ha successivamente avanzato un'altra ipotesi: l'aneurina, la riboflavina, l'ac. nicotinico, agiscono tutti in combinazione con ac. fosforico; l'eccesso di B_1 sposterebbe l'ac. nicotinico dalla sua combinazione fosforata, per un'azione di massa; l'ac. nicotinico così reso libero (e non più utilizzabile dalle cellule) verrebbe eliminato, ma non come acido, bensì come trigomellina, agendo da ricettore di metili labili; Kuehnau infatti considera la coppia acido nicotinico-trigonellina come un sistema in equilibrio di metili labili, come quelli metionina-omocisteina, colina-colamina, betaina-glicina ecc.; poichè l'equilibrio è spostato fortemente a favore della trigonellina l'eliminazione di essa è molto maggiore di quella dell'acido nicotinico.

Ciusa (9) e Ciusa e Cristini (10) ritengono che la B_1 oltre a liberare acido nicotinico per azione di massa, favorisca i processi di transmetilazione in generale, provocando anche con tale meccanismo una maggior trasformazione dell'acido nicotinico in trigonellina, che è la metil-betaina dell'acido nicotinico; infatti la B_1 provoca non un semplice aumento dell'eliminazione globale dell'acido nicotinico-trigonellina, ma anche sposta l'equilibrio a favore di quest'ultima; inoltre Ciusa (9) ha visto che in qualche soggetto la B_1 non provoca la scomparsa dell'acido nicotinico dalle urine; questo fenomeno si osserva in questi casi solo dopo somministrazione di sostanze contenenti metili labili.

Dalle osservazioni di Malaguzzi Valeri e Conese risulta che forti dosi di acido nicotinico provocano un aumento della eliminazione della B_1 , aumento che verosimilmente porta ad esaurimento delle riserve, come risulta dalle osservazioni sperimentali di Perosa e da quelle cliniche di Spies e coll. L'aneurina viene eliminata come tale e quindi la si ritrova nelle urine, a differenza dell'acido nicotinico. Per spiegare il fenomeno si possono affacciare le stesse ipotesi esposte sopra; non si può però attribuire importanza ai fenomeni di transmetilazione. Perosa propende per l'acceleramento delle reazioni enzimatiche prodotte dall'eccesso di un coenzima.

Esaminiamo ora il pro e il contro delle varie teorie. Per una migliore comprensione di quanto verrà esposto in seguito è opportuno ricordare brevemente quanto conosciamo sulla partecipazione dei fattori che ci interessano ai processi ossidoriduttivi.

Il difosfo- ed il trifosfo-nucleotide della nicotinamide (rispettivamente coenzima o codeidraasi I^a e II^a) partecipano, in unione ad un protide, specifico per ogni reazione, a numerosi processi di ossidoriduzione, sia di derivati glicidici che di aminoacidi; tra di essi i più importanti per il nostro argomento sono quelli che hanno luogo nel corso dell'ossidazione dei glicidi nel muscolo; a questi processi partecipano anche la riboflavina (sotto forma di iso-allossazin-difosfo-nucleotide, che unito ad un protide forma una flavoproteina, in questo caso il fermento respiratorio giallo), l'aneurina (come pirofosfato di tiamina, coenzima dell'acido carbossilasi e dell'acido piruvico codeidraasi), il citocromo e la citocromoossidasi (ambidue fermenti eminnici contenenti ferro).

L'aldeide fosfoglicerica (che è uno dei due fosfotriosi in equilibrio tra loro che si formano per scissione dell'esosodifosfato) viene ossidata ad acido fosfoglicerico per azione della codeidraasi I^a, che viene ridotta, ed è riossidata per mezzo del fermento respiratorio giallo, che a sua volta si riduce e viene ossidato dal citocromo; questo viene ridotto a sua volta e si ossida per l'intervento della citocromoossidasi; è questa che assume O₂. L'acido fosfoglicerico si trasforma in acido fosfopiruvico che cede H₂ PO₄ dando acido piruvico; a questo punto se il muscolo lavora in aerobiosi si ha la decarbossilazione dell'acido piruvico ad aldeide acetica, per azione della carbossilasi; l'aldeide acetica è poi ossidata completamente a CO₂ ed H₂O, per azione di una flavoproteina, del citocromo e della citocromoossidasi; se il muscolo lavora in anaerobiosi l'acido piruvico si trasforma in acido lattico per azione della codeidraasi I^a ridotta, che si ossida. Come si vede è un complicato sistema, al quale partecipano almeno 3 fattori del gruppo B ed il ferro; qui i fatti sono esposti in sintesi, tralasciando molti particolari; per ulteriori ragguagli vedansi Ball (3), Baumann e Stare (4), Cedrangolo (8).

La teoria dell'acceleramento delle reazioni intermedie delle ossidazioni intraorganiche, mentre è accettabile per il caso che il fattore in eccesso sia l'acido nicotinico, non lo è egualmente quando sia in eccesso l'aneurina; infatti, almeno per quanto riguarda i glicidi, il 1° coenzima che interviene nella catena di reazione è la codeidraasi; si può quindi pensare che l'ossidazione sia accelerata nel suo gradino iniziale, e che anche le successive tappe decorrano più celermente; ma la carbossilasi agisce su sostanze prodotte con l'intervento della codeidraasi e del fermento respiratorio giallo, e non è molto facilmente comprensibile come un acceleramento della decarbossilazione possa provocare un acceleramento anche delle reazioni precedenti. Vi sono inoltre altri fatti che male si accordano con tale interpretazione; non è stato finora dimostrato infatti che forti dosi di vitamine del gruppo B provochino un aumento del metabolismo basale, come dovrebbe avvenire se l'ipotesi fosse vera. In contrasto con questo fatto si trova anche l'ipotesi di Schroeder e

Kuehnau della formazione di un complesso di B_1 e PP, poichè anche in questo caso si dovrebbe avere un aumento dei processi di ossidoriduzione; in caso contrario infatti non si dovrebbe avere aumento di consumo di sostanze che non sono usate per nessuna reazione.

L'ipotesi di Kuehnau, che si tratti di uno spostamento dalle molecole dei coenzimi per semplice azione di massa il pregio di adattarsi a tutti gli squilibri tra 3 fattori PP, B_1 e B_2 (non però a quelli tra ferro e tali fattori, sui quali abbiamo in corso interessanti esperimenti) e di non implicare un aumento dei processi di ossidoriduzione; non è però affatto dimostrata; costituisce in ogni modo un'ottima ipotesi di lavoro per le ulteriori ricerche in questo campo, specie se integrata, per quello che riguarda l'influenza dell'eccesso di B_1 sull'acido nicotinico, dall'ipotesi di Ciusa e Cristini che la B_1 provochi un aumento dei processi di transmetilazione. A confermare tale ipotesi starebbe anche l'osservazione di Abba e Cabitto (1); questi AA. hanno notato che forti dosi di B_1 provocano in conigli lesioni degenerative ed emorragiche del fegato, dei reni, dei surreni ecc., cioè lesioni simili a quelle provocate dalle diete povere di metililabili [Cfr. György (16)].

Non sappiamo quindi ancora con quale meccanismo si provochino questi « antagonismi da squilibrio » tra fattori normalmente sinergici; però esistono già alcuni dati sperimentali e si sono formulate alcune ipotesi; possiamo quindi sperare che presto si faccia qualche luce su questo interessantissimo argomento.

CONCLUSIONI

L'esistenza di questi antagonismi di squilibrio ha certo un grande interesse dottrinale e teorico, ma ne ha uno non minore pratico. Le condizioni per il loro realizzarsi spontaneo si verificano molto raramente; è difficile che dei soggetti stiano spontaneamente ad una dieta tanto squilibrata da poter dar luogo al loro manifestarsi; però non si può escludere che ciò talvolta avvenga; anzi questa potrebbe essere la spiegazione di certi fenomeni di carenza senza che vi sia una vera carenza, in senso assoluto, e senza che vi siano evidenti disturbi dell'assorbimento. Nei nostri esperimenti e nelle osservazioni cliniche riportate più sopra, gli squilibri sono stati determinati per breve tempo; ma può darsi che squilibri anche di minor entità, qualora si protraggono a lungo, possano portare a deficit di qualche fattore introdotto in quantità subnormale.

Questo problema si riallaccia a quello del fabbisogno vitaminico; è noto che per ogni vitamina non esiste un fabbisogno fisso, ma che esso varia secondo le condizioni; noi conosciamo per ora solo le condizioni più grossolane: il fabbisogno aumenta durante le malattie infettive, la gra-

vidanza, l'allattamento, il lavoro intenso; dipende inoltre dalla dieta: sono stati studiati specie i rapporti tra quantità di glicidi ingeriti e fabbisogno di vitamina B₁; ma certamente anche altri fattori dietetici hanno importanza, e tra tali fattori è probabile che non ultimo sia quello del rapporto tra le varie vitamine della dieta. Per quanto riguarda ad es. la prevenzione dell'ingrignimento dei capelli e dei peli pare che abbia importanza non solo la quantità di acido paraaminobenzoico e pantotenico introdotti, ma anche il loro reciproco rapporto [V. Brandaleone e coll. (6)].

E' significativo anche il fatto che i fattori del complesso B si trovino in generale insieme negli alimenti in quantità equilibrate; è solo quando si usino processi spinti di purificazione che tale equilibrio viene rotto.

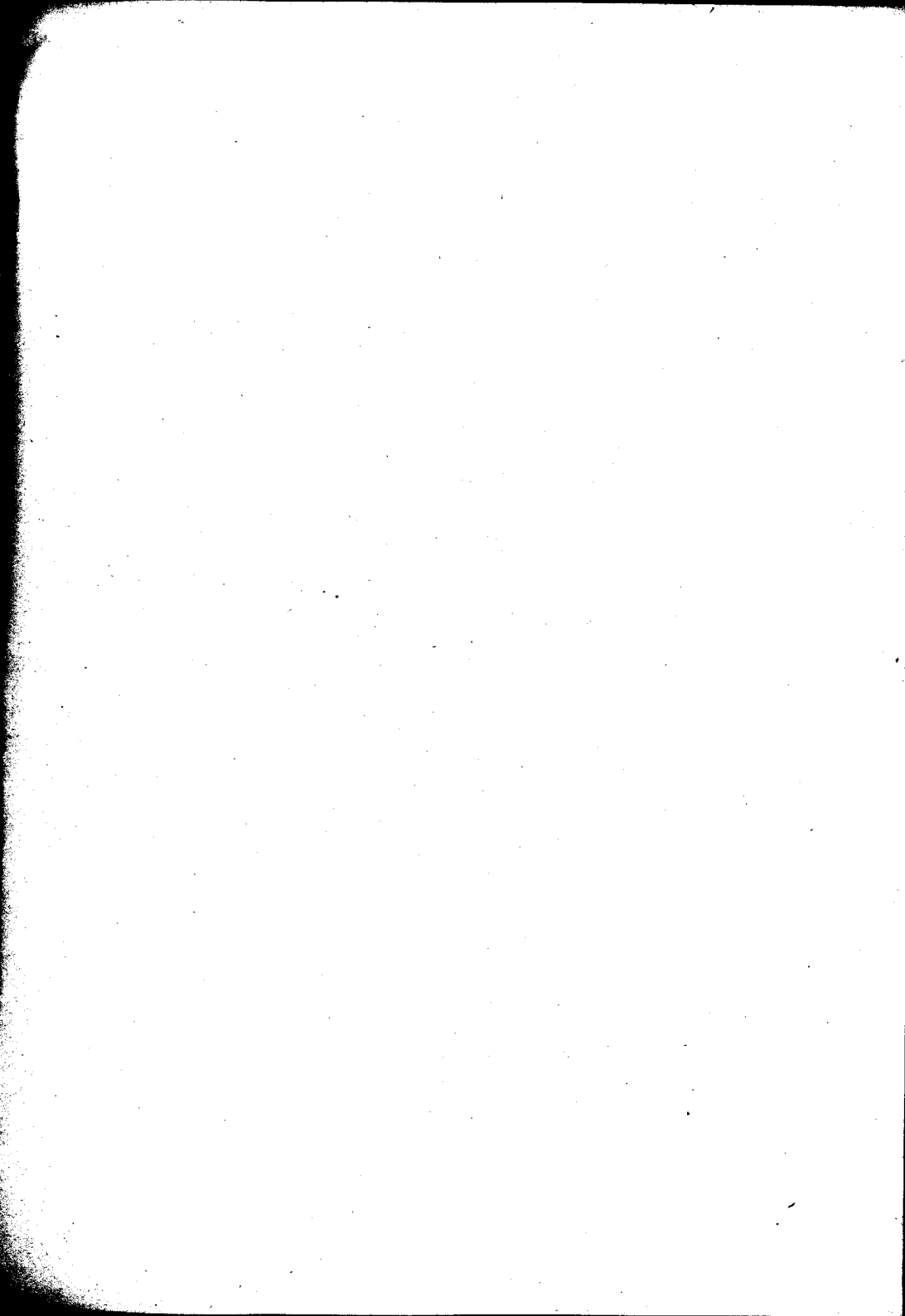
Se dunque in condizioni fisiologiche è impossibile e in condizioni patologiche spontanee è difficile che possano provocarsi antagonismi da squilibrio, essi possono agevolmente ottenersi in condizioni artificiali, e sta in ciò la maggiore importanza pratica della loro conoscenza. In questi ultimi anni infatti, sia tra i medici che tra il pubblico, si è andata diffondendo la tendenza a somministrare forti dosi di vitamine, anche senza controllare se ne esista l'indicazione; si è tra l'altro diffusa la convinzione che le condizioni di salute siano tanto migliori quanto più vitamine si ingeriscono; ciò è stato dimostrato falso da osservazioni condotte in America su individui normali, nei quali non si ebbe nessuna modificazione soggettiva né oggettiva dopo ingestione di forti dosi di vitamine. Poiché è sempre alle vitamine pure che il pubblico ricorre, e non certo al lievito o al fegato, è facile che vengano a prodursi squilibri.

Bisogna anche andar cauti nell'ordinare a scopo terapeutico fortissime dosi di una vitamina: p. es. con l'introduzione in commercio delle fiale da 25, 50, e perfino 100 mg. di aneurina, può accadere che anche per una semplice nevralgia si introducano quantità enormi di B₁, il che può provocare inconvenienti. L'uso di forti dosi di vitamine pure può portare anche gravissime conseguenze come hanno osservato I. e J. Gillmann (l.c.); essi trattarono 200 ragazzi pellagrosi a) con vitamine PP, B₁, B₂, olio di fegato di pesce ed estratto di lievito; b) con estratto di fegato; c) con stomaco secco. I ragazzi del 1° gruppo, trattati con forti dosi di vitamine pure, morirono, gli altri guarirono.

Concludendo questa rapida rassegna si deve dire che è sempre consigliabile, a scopo terapeutico, non ricorrere alle dosi esagerate di una vitamina, specie del gruppo B, a meno che non ne esista una netta indicazione; anche in tal caso però è bene associare altre vitamine dello stesso gruppo, o almeno qualcuno degli alimenti (fegato, stomaco, lievito) che contengono i vari fattori in rapporti fisiologici, e che è opportuno pensare alla possibilità di un antagonismo da squilibrio sempre quando si osservino sintomi di avitaminosi senza causa riconoscibile.

BIBLIOGRAFIA

1. Abba G. C. e Cabitto A., *La Liguria med.*, 1942; 1.
2. Alwall N., *Acta med. scand.*, 1942; 110, 22.
3. Ball E., *Bull. J. Hopkins Hosp.*, 1939; 65, 253.
4. Baumann C. A. e Stare F. J., *Physiological Reviews*, 1939; 19, 353.
5. Bichel J. e Meulengracht B., *Klin. Wschr.*, 1941; 11, 913.
6. Brandaleone H., Main B., e Steele I. M., *Am. J. med. Sc.*, 1944; 208, 315.
7. Braendstrup P., *Kzbl. ges. inn. Med.*, 1941; 106, 278.
8. Cedrangolo F., *Medicina e Biologia*, 1943; 6, 31.
9. Ciusa W., *Bull. Sc. med.*, 1945 Fasc. 1^a.
10. Ciusa W. e G. Cristini, *Ibidem*, 1945.
11. Delachaux A., *Kzbl. ges. inn. Med.*, 1940; 103, 625.
12. Delachaux A., *Ann. de Méd.*, 1939-40; 46, 276.
13. Dostrovsky A. e F. Sagher, *Dermatologica*, 1942; 86, 325.
14. Gilmann T. e J. Gilmann, *J.A.M.A.*, 1945; 129, 12.
15. György P., *Bioch. J.*, 1935; 29, 741.
16. György P., *Am. J. clin. Path.*, 1945; 14, 67.
17. Kuehnau J., *Vitamine u. Hormone*, 1943; 3, 74.
18. Lehmann J. e H. E. Nielsen, *Acta med. scand.*, 1939; 99, 577.
19. Lund B. e T. Geill, *Acta med. scand.*, 1942; 110, 172.
20. Malaguzzi Valeri C., *Klin. Wschr.*, 1943 1, 391.
21. Malaguzzi Valeri C. e G. Conese, *Boll. Soc. it. Biol. sper.*, 1945; 20, 9-10.
22. Malaguzzi Valeri C. e G. Conese, *Boll. Soc. it. Biol. sper.*, 1945; 20, 11, 9-10.
23. Malaguzzi Valeri C. e F. Neri, *Ibidem*, 1942; 17, 644.
24. Malaguzzi Valeri C. e F. Neri, *Ibidem*, 1942; 17, 645.
25. Mitolo M., *Il Problema aliment.*, 1936; 7.
26. Mitolo M., *Schwetz. med. Wschr.*, 1941; 71, 341.
27. Perosa L., *Progr. med.*, 1943; 44, Fasc. 9.
28. Perosa L., *Progr. med.*, 1945; 1, 345.
29. Richards, *Brit. med. J.*, 1945; 432.
30. Salvesen O., *Cit. da Alwall*.
31. Schroeder H. e J. Kuehnau, *Muench. med. Wschr.*, 1941 1, 954.
32. Sebrell W. H. e R. E. Butler, *Cit. da Lund e Geill*.
33. Spies T. D., R.W. Vilter, W. F. Ashe, *J.A.M.A.*, 1939; 113, 931.
34. Sydenstricker V. P., W. H. Sebrell, H. M. Checkley, H. D. Kruse, *J.A.M.A.*, 1944; 114, 2437.



353167