

Misc. B. 73/

34

99

5

Dott. G. GUALANDI, ass. vol. - Dott. M. STEFANINI, ass. vol.

24



Ariboflavinosi in corso di diabete

Estratto da «CLINICA NUOVA»
Agosto 1946 A. II - N. 8

«CLINICA NUOVA»

RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE
DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE
ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458



Mentre sono noti gli stretti rapporti esistenti tra metabolismo glicidico e complesso vitaminico B, non è comune la descrizione di quadri clinici di carenza di singoli elementi di questo fattore nel corso del diabete.

La letteratura ricorda le sole osservazioni di Sydenstricher e coll. (1), che hanno descritto in tre diabetici sintomi di pellagra e di ariboflavinosi interpretandoli quali espressione di gravi perturbamenti del metabolismo glicidico, del Dias (2), che ha comunicato un caso, in cui, in cachessia diabetica, comparvero sintomi pellagrosi, e di Goldsmith (17), che su 9 diabetici trovò in sette segni clinici di carenza del complesso B.

Questa considerazione ci ha indotto a riprendere in esame le possibili relazioni tra diabete e carenza di complesso vitaminico B, ed a riferire su due casi osservati nella nostra Clinica, in cui il quadro del diabete mellito fu complicato da sintomi di ariboflavinosi.

Caso I. — M. Ugo, sarto, anni 36, letto N. 16, registro 207/12. Degente in Clinica dal 23/6/1945 al 16/8/1946.

An. familiare, fisiologica e patologica remota: negative.

An. patologica prossima: nel giugno 1944, dopo violento trauma psichico, il paziente lamentò astenia, deperimento, dimagrimento notevole (circa 20 Kg. in sei mesi), polifagia, polidipsia, poliuria.

In posta diagnosi di diabete mellito, confermata dal risultato delle indagini cliniche (glicosuria e glicemia elevate) e fu contemporaneamente accertata la positività della reazione del Wassermann.

Il paziente praticò allora irregolare terapia antiluctica e la R.W. fu successivamente negativa, ma dopo 3 mesi la terapia dovette essere sospesa per la comparsa di edemi malleolari e palpebrali.

La terapia insulinica, continuata con difficoltà sino a pochi giorni prima dell'ingresso, fu di scarso giovamento al paziente che continuò a dimagrire e ad astenizzarsi progressivamente. Negli ultimi sei mesi prima dell'ingresso in clinica, il paziente ha accusato notevole diminuzione della «vis coendi», nell'ultimo mese bruciore della lingua e modico tenesmo. Pochi giorni prima dell'ingresso è comparsa diarrea con feci pallide e schiumose.

Esame obiettivo: normotipo. Stato di nutrizione profondamente scaduto con pressochè assoluta scomparsa del grasso sottocutaneo, atonia ed atrofia delle masse muscolari. Sono presenti edemi del viso (particolarmente delle palpebre) succulenti e di consistenza quasi mixedematosa. Edemi sono anche presenti ai malleoli e ai piedi.

La pelle è secca e desquamante, la lingua è leggermente disepitelizzata e fissurata, lungo i margini sono presenti ragadi e la superficie ha aspetti di carne di filetto e color magenta.

Piccole ragadi non sanguinanti sono anche presenti sulla faccia interna dei due angoli labiali, mentre la superficie esterna delle labbra è screpolata e fissurata.

Apparato respiratorio e circolatorio: N. di N. Pressione arteriosa 110/75. Addome: ben trattabile, incavato, indolente. Il margine superiore del fegato è al 5° spazio sull'Emiclavare, il margine inferiore è palpabile a tre dita dall'arco costale, duro con bordo tagliente. La milza è nei limiti. La mucosa anoretale appare arrossata. Sistema nervoso: i riflessi rotulei ed achillei sono assenti bilateralmente.

All'ingresso; peso dell'ammalato: Kg. 39,500. Glicemia: gr. 2,24 $\frac{0}{100}$; Azotemia: gr. 0,28 $\frac{0}{100}$. Glicosuria. gr. 58,82 $\frac{0}{100}$; acetone assente. Reazione di Takata: negativa.

Mediante controllo dietetico e trattamento con 40 U di insulina «Recordati» «pro die» non fu possibile raggiungere l'equilibrio, tanto che dopo 10 gg. la glicemia era salita a gr. 2,76 $\frac{0}{100}$. Erano aumentati anche gli edemi, a tal punto che il paziente in pochi giorni aveva raggiunto il peso di Kg. 43,200.

Il 2 luglio il paz. cominciò a ricevere gr. 100 di pancreas cotto al di ed il trattamento (iniziato per esperienze collaterali) fu continuato fino al giorno 28. Si osservò allora che, mentre i valori della glicemia e della glicosuria continuavano a salire fino a raggiungere gr. 66 $\frac{0}{100}$ per la glicosuria e gr. 4,34 $\frac{0}{100}$ per la glicemia, l'edema regredì prontamente (il peso dell'ammalato cadde in pochi giorni a Kg. 38,800), il fegato diminuì di volume e di consistenza, le lesioni linguali, boccali ed anali regredirono rapidamente cessando i corrispondenti sintomi subiettivi. L'ammalato continuava a ricevere 60 U. al dì di insulina «Recordati».

L'uso di alte dosi di insulina «Squibb» permise, in un secondo tempo, di portare il paziente in equilibrio, ed egli fu dimesso fortemente migliorato pesando all'uscita Kg. 49,700.

Nel dicembre, il paziente fu riesaminato da uno di noi, poichè, nella impossibilità di procurarsi insulina, era nuovamente in stato di acidosi (vomito insistente, miosi, glitico acetonico, tremori muscolari). Glicemia: gr. 5,83 $\frac{0}{100}$; glicosuria: gr. 72 $\frac{0}{100}$ con presenza di abbondante acetone nelle urine. Il paziente era nuovamente edematoso, le labbra erano disepitelizzate ed urenti, la lingua arrossata ai margini e disepitelizzata al centro, gli angoli labiali con ragadi. Mancava questa volta la diarrea. Il paziente fu riportato lentamente in equilibrio e la somministrazione di complesso vitaminico B «Squibb» in quantità giornaliere corrispondenti a gr. 75 di lievito di birra fece regredire in pochissimi giorni i sintomi carenziali associati.

Caso II. — P. Augusto, tipografo, di anni 21, letto N. 62, registro 216/4. Degente in Clinica dal 24/10/1945 al 9/11/1945.

An. familiare e fisiologica: negative.

An. patologica; broncopolmonite nella prima infanzia. A 18 anni di età, astenia, polifagia, poliuria, polidipsia. Fu diagnosticato diabete mellito e fu istituita adatta terapia. Nello stesso periodo di tempo il paz. osservò abnorme tumefazione del ventre senza altri disturbi. Nel marzo 1945, essendo il paziente ricoverato in Clinica, fu notata la presenza di ragadi agli angoli labiali. Fu curato esclusivamente con dieta per mancanza di insulina; dimesso, continuò il trattamento con adatta dieta e 40 U. insulina al dì.

Aggravamento dei sintomi pochi giorni prima del secondo ricovero. dimagrimento, pallore, nuovamente ragadi dolenti e fissurate agli angoli labiali. Lingua dolente e rossa, alvo stitico.

L'alimentazione del paziente è stata negli ultimi tempi assai povera in carni ed abbondante in carboidrati, verdure e frutta fresca.

Esame obiettivo: normotipo in scadenti condizioni di nutrizione, astenizzato con cute secca e desquamante e masse muscolari ipotoniche. Ragadi agli angoli labiali lingua arrossata, color magenta, con papille atrofiche.

Esame dell'apparato respiratorio e circolatorio: negativo, pressione arteriosa 140/85. Addome notevolmente espanso e timpanico, con cicatrice ombelicale spianata e presenza del reticolo venoso superficiale senza speciali caratteri. Si palpa il colon disteso ed indolente. Il margine superiore del fegato è al 4° spazio sull'emilclaveare, l'inferiore deborda in basso di circa due dita dall'arco costale senza particolari caratteri. La milza è nei limiti normali. Riflessi presenti e vivaci.

All'ingresso: peso del paziente Kg. 48,300; glicemia gr. 3,45 $\frac{0}{100}$, glicosuria gr. 25 $\frac{0}{100}$, assente l'acetone. Albumina è presente in minime tracce.

Azotemia gr. 0,30 $\frac{0}{100}$. L'esame funzionale delle feci non dimostra nulla di patologico.

Nei primi quindici giorni di degenza, per mancanza di insulina, il paziente fu curato soltanto con dieta adatta, senza ottenere miglioramento, persistendo alte la glicemia (gr. 3,70 $\frac{0}{100}$) e la glicosuria (gr. 25 $\frac{0}{100}$) ed essendo comparso acetone nelle urine. La dieta ricca in vitamine del gruppo B (carne, uova, latte, pane, pesce, frutta e verdure fresche, non aveva intanto causato la regressione dei sintomi carenziali. Successivamente il trattamento con insulina ad alte dosi (200 U. al dì) non riuscì a riportare in equilibrio il paziente che fu dimesso in condizioni stazionarie (glicemia

gr. 2,27 %/100; glicosuria gr. 50 %/100). Si era soltanto normalizzata la diuresi, il peso era aumentato a Kg. 55,500, ma i sintomi carenziali erano ancora presenti. Per mancanza di complesso B e di riboflavina al momento non fu praticata terapia sostitutiva specifica.

Esame radiologico (clisma opaco) praticato il giorno 29/10/1945 confermò la diagnosi clinica di delicomegacolon con posizione alta del cieco.

Riteniamo inutile discutere nei nostri due casi la diagnosi di ariboflavinosi.

Sebreil e Butler (3), Spies e coll. (4), Bassi (5) ne hanno chiaramente definito il quadro caratteristico. La cheilosi, la stomatite angolare, la tipica glossite, la proctite catarrale, le distofie cutanee, l'eczema seborroico delle pliche nasolabiali e del padiglione auricolare, i caratteristici sintomi oculari, sono tutti elementi più o meno costanti, ma tipici del quadro morboso sintomatico della ariboflavinosi. Tali sintomi erano in gran parte presenti nei nostri due casi ed anche la diarrea nel primo caso era verosimilmente da interpretare, per la sua cronologia ed i suoi caratteri, più come conseguenza che come causa della ariboflavinosi.

E in tale senso depongono anche i rapidi risultati ottenuti nel primo caso con la terapia sostitutiva.

La mancanza dei segni oculari non può gettare dubbi sull'esatta interpretazione patogenetica del quadro carenziale. La loro presenza ricorre frequentemente nella casistica del A.A. americani, ma non obbligatoriamente, (nel 35 % dei casi secondo Spies (4)).

Per completare questo breve commento dei due casi, è interessante notare che, nel primo di essi, il pancreas cotto (a 110° per 1/2 h.) dimostrò un'azione terapeutica sulla sindrome carenziale. Questa azione potrebbe essere dovuta, esclusa con la cottura un'azione dei fattori termolabili quali la lipasi e gli ormoni pancreatici, oltre che al possibile non noto contenuto del pancreas in riboflavina, anche al suo contenuto in grassi (5-7 %), il cui deficiente apporto aggrava, secondo Euler (6) i sintomi dell'ariboflavinosi.

Rimane naturalmente da chiedersi se nei nostri casi si trattasse di ariboflavinosi in corso di diabete o dipendente dallo stato diabetico dei pazienti.

Non vi erano nei nostri pazienti possibili cause di deficiente apporto o di deficiente assorbimento di lattoflavina. La dieta era sufficiente quantitativamente e qualitativamente, con ricco apporto vitaminico, ed il transito intestinale era normale (nel primo caso la diarrea si presentò a sintomatologia carenziale già conclamata e come manifestazione di essa, e nel secondo, malgrado l'esistenza di un delicomegacolon, l'altro esame funzionale delle feci ed il transito intestinale erano normali).

D'altronde lo stato diabetico può rappresentare un importante fattore patogenetico di avitaminosi B.

Vilter e coll. (7) hanno dimostrato con metodo biologico che nel sangue dei diabetici in grave acidosi, analogamente a quanto avviene nei pellagrosi, si osserva una caduta delle codeidraasi I^a e II^a e perciò, in ultima analisi, anche della nicotamide.

Esiste la dimostrazione sperimentale che alcuni fattori del complesso B sono deficienti nel diabetico (9). È noto che nel diabete, come nel morbo di Basedow, nell'alcolismo ed in altre condizioni morbose (Baiaudi e Galeone (8)), il fabbisogno di vit. B₁ dell'organismo è aumentato (10) ed è anche noto che un normale apporto di una data frazione vitaminica non è sufficiente a mantenere l'equilibrio se non vengono rispettati alcuni rapporti tra quota vitaminica e quella degli altri componenti non attivi della dieta (protidi, lipidi, glicidi, sali ed acqua), rapporti che, nel caso della vit. B₁ sono espressi dalla formula del Cowgill.

Poiché nel sangue e nei liquidi interstiziali dei diabetici esistono notevoli quantità di glicidi che possono essere bruscamente metabolizzati con la terapia insulinica, si

ha in questi pazienti la condizione endogena perchè si determini uno squilibrio tra vitamine ed altri elementi « non attivi » della dieta e così un'aumentata richiesta di fattore B₁. Resta da dimostrare se ciò possa valere anche per gli altri fattori del complesso B ed in particolare per la riboflavina, la cui influenza sul ricambio glicidico è sicuramente documentata.

Basta ricordare che iniettata endovena alla dose di mgr. 1 normalizza una curva glicidica abnormemente bassa e che alla dose di mgr. 4 sotto cute abbassa dal 20 al 30 % l'ipoglicemia del diabetico. (11)

Non è dunque improbabile che, come per la tiamina e la nicotamide, esista nel diabetico una carenza latente di riboflavina, sia per aumentata richiesta (azione di compenso della carenza insulinica?), sia per la alterazione endogena dei rapporti tra vitamina e carboidrati. L'aumento della frazione carboidrata durante la terapia insulinica esagererebbe questa richiesta di lattoflavina, come è dimostrato dai tre casi descritti da Sydenstricker e coll. (1). In due dei pazienti i sintomi di ariboflavinosi si presentarono quando furono aumentati tanto l'apporto di carboidrati che il dosaggio dell'insulina, nel terzo i sintomi carenziali, scomparsi rapidamente con la dieta e piccole dosi di insulina, ricomparvero quando dieta ed insulina somministrate vennero aumentate.

Anche la poliuria del diabetico potrebbe, come si sa avvenire per la tiamina (12), causare con una rapida eliminazione, una carenza di lattoflavina. E infine non va dimenticato che sono spesso presenti nel diabete disfunzioni ed alterazioni organiche del parenchima epatico (come nel nostro primo caso) e del pancreas esocrino (10).

Il diabete potrebbe causare carenza di riboflavina anche con questo meccanismo quando si ricordi che sintomi di ariboflavinosi sono frequenti negli epatopazienti e che l'insufficienza del pancreas esocrino può causare un deficiente assorbimento vitaminico (8).

* * *

Le statistiche dei più autorevoli diabetologi (1) ricordano raramente quadri carenziali in corso di diabete. In realtà, oltre ai sintomi ed alle complicazioni interpretati come espressione di carenza del fattore B₁ (nevralgie, neuriti, astenia, ipotonia miocardica) altri aspetti sintomatologici del diabete ricordano assai da vicino alcuni segni di avitaminosi del gruppo B (cute secca, ruvida e facilmente desquamante, facile caduta dei capelli, gengiviti, piorrea, stomatite, alterazioni linguali, sintomi oculari, cataratte). Nel quadro clinico del diabete questi sintomi di disvitaminosi del gruppo B devono essere assai frequenti se Biskind e Schereifer li hanno trovati presenti in tutti i 14 diabetici da essi esaminati (14). Per quanto riguarda i sintomi di ariboflavinosi in corso di diabete, la loro omissione nelle comuni descrizioni di questa malattia è giustificata quando si pensi che il quadro clinico dell'ariboflavinosi è stato solo recentemente individuato e che, come per altre vitamine, esistono frequentemente quadri di carenza incompleti che, per la loro scarsa specificità, si confondono facilmente con i sintomi della malattia fondamentale e che possono essere evidenziati con sicurezza solo con prove di carico od in base al criterio terapeutico.

Mentre l'influenza delle varie vitamine sul ricambio glicidico nel soggetto normale e nel diabetico è stata oggetto di numerose ricerche, poco e nulla è stato fatto per stabilire quale sia l'influenza dello stato diabetico su alcuni valori vitaminici dell'organismo e nel determinare stati di precarenza e di carenza.

Le già ricordate osservazioni, sono le sole che abbiamo potuto raccogliere nella letteratura a nostra disposizione, sulla carenza di riboflavina e nicotamide in corso di diabete.

Ci sembra che queste considerazioni possano essere la base di uno studio clinico-sperimentale. L'eventuale azione antivitaminica della chetosi diabetica nei confronti della lattoflavina (come avviene per la nicotamide), la possibile esistenza di stati di carenza e precarenza di tale vitamina aumentata richiesta nella stato diabetico, la loro importanza nella patogenesi di alcuni sintomi del diabete sono tutti problemi che, a nostro avviso, meritano di essere indagati. (Dall'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica dell'Università di Roma: Direttore: Prof. C. Frugoni).

BIBLIOGRAFIA

- (1) Sydenstricher V. P., Geeslin L. E., Weaver Y. W., *J.A.M.A.*, 113; 2137, 1939.
- (2) Dias H., *Rev. Bras. Med.*, 1; 190, 1944.
- (3) Sebrell W. H., Butler R. E., *Pub. Heal. Report U.S.A.*, 53; 2282, 1938.
- (4) Spies T., Bean W., Wilter R., Huff N., *Am. J. Med. Sciences*, 200; 697, 1940.
- (5) Bassi G., *La Clinica*, 9; 112, 1943.
— Bassi G. e Bassi M., *L'alattofavinosi umana*, Cappelli edit. Bologna 1943.
- (6) Euler (citato da Quagliarello, *Lezioni di Chimica Biologica*, Ed. Universitaria, Napoli, pag. 427, 1942).
- (7) Wilter R., Richard W., Wilter S. P., Spies T. D., *Am. J. Med. Sc.*, 197; 322, 1939.
- (8) Baiardi G., Galeone A., *La diagnosi e terapia delle avitaminosi*, Ed. Minerva Medica, Torino, 1942.
- (9) Rudy A., Epstein S. H., *J. Clin. Endocrin.*, 5; 92, 1945.
- (10) Joslin E. P., Root H. P., Withe P. Marble A., *Treatment of diabetes melitus*, pag. 895, Lea & Fibiger Ed., Philadelphia, 1940.
- (11) Stepp W., Kuhnan J., Schroeder H. *Die Vitamine and ihre Klinische Anwendung*, Enke Ed., Stuttgart, 1937 (citato da Coppo (12)).
- (12) Coppo M., *Le vitamine*, Ed. Vallecchi, Firenze, 1939.
- (13) Rudy A., Beaser S. B., Seligman A. M., *Arch. Internal Medicine*, 73; 23, 1944.
- (14) Biskind M. S., Schereier H.; *Exp. Med. & Surgery*, 3; 299, 1945.
- (15) Jones E., Armstrong T. G., Green H. F., Chadwich S. P., *Lancet*, 1; 720, 1944.
- (16) Stannus H. S., *Lancet*, 2; 103, 1944.
- (17) Goldsmith G., *South. med. J.*, 36; 108, 1943.
- (18) Prosperi P., *Arch. "De Vecchi"*, 6; 505, 1944.
- (19) Bietti G. B., *Le vitamine in oftalmologia umana*, Cappelli edit. - Bologna 1940.

353398

