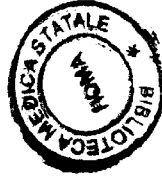


Molx B 73 / 2  
101

Dott. A. COSTA

AZIONE DELLA VITAMINA B<sub>1</sub> E DEL-  
L'INSULINA, ISOLATE E ASSOCIATE,  
SULLA GLICOGENESI EPATICA.

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



DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI  
ROMA - VIA DELLA PACE, 35  
1942-XX



## AZIONE DELLA VITAMINA $B_1$ E DELL'INSULINA, ISOLATE E ASSOCIATE, SULLA GLICOGENESI EPATICA

Dott. A. COSTA, Medico interno e docente.

### BIBLIOGRAFIA

Ben nota è oggi l'importanza della Vit.  $B_1$  (tiamina) per il ricambio dei glucidi. Nella carenza di  $B_1$  si accumulano nel sangue e nei tessuti acido lattico e acido piruvico, diminuisce il consumo di  $O_2$  e si abbassa il Q.R., perchè in tale avitaminosi la scissione dello zucchero si fermerebbe all'acido piruvico.

L'estere fosforico della tiamina sarebbe parte della cocarbossilasi che interviene nella decarbossilizzazione dell'acido piruvico. STEINGERWALDT [1]; PETERS [2]; LOHMAN e SCHUSTER [3]; BOULANGER [4]; WESTENBRINK [5].

Meno concorde è il giudizio dei ricercatori sull'azione di  $B_1$  nel ricambio glicidico, quando somministrata in condizioni di normale equilibrio vitaminico. Numerose le ricerche sull'effetto di  $B_1$ , sulla glicemia in queste condizioni; contraddittori i risultati.

Tali contraddizioni sono in parte dovute alla diversità di preparati e di dosi usate.

Anche per la tiamina l'effetto potrebbe cambiare ed anche invertirsi, al variare della dose usata: ORTOLEVA [10], PERLA [11] hanno ottenuto iperglicemia con alte dosi di  $B_1$ , ipoglicemia con dosi minori.

Già per la vitamina C (WATANABÈ [7]) e per la  $B_2$  (NEGRI [8]; SCHRÖDER [9]) è stato osservato il variare dell'azione al mutar della dose.

Comunque, per la maggior parte dei ricercatori la tiamina avrebbe sulla glicemia un effetto simile a quello dell'insulina (TISLOWITZ [12]), ma in modo lieve e non costante, e, soprattutto nel diabetico, non in modo direttamente proporzionale alla dose (COSTA e MASUELLI [13]).

Così SCHRÖDER [14] trova che  $B_1$  determina ipoglicemia sia nell'animale sano che nel diabetico, favorendo globalmente il ricambio ch.; DESGREZ, BIERRY, RATHERY, BURKE e INTYRE [15], ALLEGRI [16] affermano che  $B_1$  esalta l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina; MOSONYI e ASZODI [17] ottengono con la tiamina ipoglicemia e aumentata tolleranza ai ch., di modo che « sarebbe talora possibile una parziale sostituzione dell'insulina con la vit.  $B_1$  »; e JONATA [18] ritiene di poter precisare che con appropriate associazioni di  $B_1$  ed insulina, l'efficacia dell'ormone può venire aumentata di oltre il 10 %. Anche per MC INTYRE [19], WILSON [20], HORN [21], TISLOWITZ [12], PIETROWSKI [22], MERCIER, BURKE e MC INTYRE [23],  $B_1$  esalterebbe l'azione ipoglicemizzante dell'insulina; per MONAUNI [24] regolarizzerebbe la sensibilità dell'organismo verso questo ormone.

Per ASZOD e coll. [25],  $B_1$  endov. determina un aumento dell'insulinemia; anche HORN [21] trova questo aumento dell'insulina.

Analogamente, nella carenza di  $B_1$ , vi sarebbe una diminuita sensibilità all'insulina (ELSON e coll. [26]); il diabeto sperimentale da pancreasectomia decorrerebbe grave e resistente all'insulina, se si aggiunge carenza di  $B_1$  (MARTIN, RICHARD [27]). Anche sul tasso dell'acido piruvico tiamina ed insulina agirebbero in modo eguale, abbassandolo (EULER, HÖGBERG [28]) e, associando i due farmaci, il loro effetto si sommerebbe (NYLIN e coll. [29]).

Ma ecco voci contraddittorie: per MONAUNI (l. c.), associando insulina e  $B_1$ , si riduce in modo notevole l'azione ipoglicemizzante della prima e, nell'ipoglicemia spontanea,  $B_1$  avrebbe effetto iperglicemizzante.

D'accordo con queste osservazioni  $B_1$  è stata adoperata nel coma ipoglicemico appositamente indotto a scopo terapeutico nella schizofrenia, soprattutto in base alla considerazione, che servisse a stimolare la combustione di quei cataboliti che nelle gravi ipoglicemie si accumulano nei tessuti (FREUNDENBERG [30]).

I risultati terapeutici e l'esperimento non hanno confermato queste deduzioni. MARTIN trova per apporto di  $B_1$ , resistenza all'insulina in cani spancreati.

Oltre che nei processi d'utilizzazione periferica dello zucchero,  $B_1$  entrerebbe nel processo della sua polimerizzazione a glicogene.

ABDERHALDEN e WERTHEIMER [31] trovano nel piccione in avitaminosi  $B$  il fegato ricco in glicogene: solo nel periodo terminale della cachessia e della inanizione il viscere ne verrebbe depauperato.

HEYMANS, CASIER [32], SCHNEIDER [33] confermano il reperto nel ratto: « i depositi di glicogene nella avitaminosi  $B_1$  si depaupererebbero solo

nella cachessia premortale, quando l'animale diviene apatico e non si nutre ».

Questa ricchezza di glicogene epatico nella avitaminosi  $B_1$  potrebbe venir spiegata (CORPO [33]) considerando che nella carenza di tiamina lo zucchero non viene normalmente utilizzato dai tessuti.

Altri AA. invece ritengono che  $B_1$  abbia una diretta azione glicogenolitica sulla cellula epatica (HANO [40]; PIETROWSKI [22]; MORELLI e D'AMBROSIO, per somministrazione protratta di tiamina [41]).

SPITZBARTH [42] iniettando in cavie per dieci giorni mg. 0,25 di  $B_2$  osserva una caduta del glicogene epatico del 50-60 %.

Questa glicogenolisi spiegherebbe l'iperglicemia da alcuni AA. constatata con le alte dosi di Vit. B (MORELLI, D'AMBROSIO).

Alcuni AA. giungono a ritenere che vi sia un netto antagonismo tra l'azione della tiamina e quella dell'ormone pancreatico sulla glicogenesi epatica.

Così SCHNEIDER [43] ha osservato che, mentre con zucchero ed insulina riesce a riportare alla norma i depositi del glicogene depauperati nell'animale da esperimento con la tiroxina, viene a cessare la glicogenesi se all'insulina e al glucosio si associa  $B_1$ .

TONUTTI e WALLRAFF [44] hanno osservato che somministrando ad animali carenti in  $B_1$ , con deposito di glicogene epatico fortemente depauperati, glucosio e  $B_1$ , si ottiene un rapido riformarsi del glicogene epatico nell'80 % dei casi.

Ma se oltre al glucosio e alla vit.  $B_1$  si somministra anche insulina, il restauro del glicogene epatico cessa. La somministrazione d'insulina ad alte dosi, potrebbe financo impedire a  $B_1$  il suo fondamentale effetto curativo per il beriberi.

Al contrario EPPLETON e GROSS, COLLAZO, LABBÈ, NEVPEUX e GRINGOIRE, NITZESCU, BENETATO e OPREANN, LEVINSON, ALLEGRI (l. c.), SCHRÖDER [9] e numerosi altri ricercatori trovano nell'avitaminosi  $B_1$  costantemente un depauperamento del glicogene epatico.

FORNAROLI [45] trova addirittura una progressiva diminuzione del glicogene, in tutti i tessuti.

E, per la maggior parte dei ricercatori,  $B_1$  faciliterebbe la deposizione del glicogene: nel fegato e nei muscoli (KUBO, RYUZO [46], nel coniglio), nei tessuti sopravvivenenti d'animale, posti in pabulum di zucchero (NAGAKURA, SEICHI [47]); nell'animale depauperato in precedenza di glicogene con apposita dieta carente di  $B_1$  (HERMAN, VILMA [48]).

Inoltre  $B_1$  aumenterebbe notevolmente l'azione protettiva che il glucosio dimostra verso il parenchima epatico (SZABÒ, MIKLÓS [50]), difendendo dai processi di glicogenolisi e favorendo una rapida resintesi del polisaccaride (LAUBER, BERSIN [51]).

Per questi ultimi AA. la tiamina entrerebbe a far parte, in precisi rapporti quantitativi, nei processi di sintesi e resintesi del glicogene.

SCHRÖDER, COLLAZO, PI SUNER BAJO [49], constatano eguale effetto di favorire la glicogenosintesi epatica, a  $B_2$ .

Così palesi contraddizioni di risultati sperimentali e di conclusioni non stupiscono, quando si consideri che ancor oggi è discorde il giudizio dei ricercatori sull'azione dell'insulina sul glicogene epatico; il più verosimile sembrando tuttavia che l'ormone insulare favorisca il depositarsi del glicogene epatico se l'organismo dispone di una sufficiente quantità di zucchero, mentre determinerebbe glicogenolisi quando lo zucchero è scarso.

Ciò probabilmente perchè l'insulina fa nei tessuti il « vuoto di zucchero » (MAC LEOD), favorendone la combustione.

Ora, anche per la tiamina è noto che occorre un preciso rapporto tra la quantità di zucchero e la quantità di  $B_1$  di cui l'organismo dispone, affinché il ricambio glicidico si svolga normalmente.

Assai meno studiata è l'azione della tiamina sul ricambio proteico.

Nella sua carenza il ricambio azotato dell'animale sarebbe negativo, e ciò in modo progressivo (SCHLAG [52]; LAVROFF [53]); col suo apporto, il ricambio endogeno azotato tornerebbe alla norma.

Sulla concentrazione proteica del sangue,  $B_1$  esplicherebbe un'influenza consona a quella dell'insulina, seppur meno intensa; associando i due farmaci, la loro azione si assommerebbe (ROMEO, MANCA [55]).

Nei tessuti di piccione in carenza di  $B_1$ , la deaminazione di taluni amino-acidi appare nettamente diminuita (KRITZMANN); la protratta somministrazione di  $B_1$  ridurrebbe nei sani e negli epatopazienti la curva iperaminoacidemica da carico di glicocolle: ciò che — secondo l'interpretazione di BUFANO — sarebbe indice di una migliorata deaminazione (POD-DINE [54]).

Anche per il normale ricambio della glicocolle sarebbe necessario un preciso rapporto tra la quantità di detto a.a. nella dieta e la quantità di tiamina di cui l'organismo dispone (BIERRY e RATHERY).

#### ANALISI DEGLI ESPERIMENTI.

In precedenti ricerche [56-57] ho studiato la neoformazione del glicogene epatico nel coniglio dopo somministrazione di glucosio (g. 2,7/Kg.) o di glicocola (g. 2,4/Kg.) *per os*, e contemporanea iniezione di adatte quantità di insulina (u. 1,75/Kg.).

Nella gran maggioranza degli esperimenti avevo ottenuto una netta deposizione di glicogene epatico, che saliva dal 1/100 (tasso ottenuto nel coniglio avanti l'esperimento con dieta insufficiente e povera di erbe), a 6-8 g./100.

Con gli esperimenti che qui espongo ho inteso ricercare:

1°) e 2°) se, somministrando ad un coniglio la predetta quantità di glucosio o di glicocola e contemporaneamente iniettando  $B_1$  si avesse manifesta glicogenogenesi, e confrontare così l'azione della tiamina con quella dell'insulina;

3°) e 4°) se, associando  $B_1$  all'insulina, venisse aumentata o diminuita la capacità glicogenosintetica di questo ormone.

Anche queste ricerche sono state condotte su conigli di g. 1500-2000 di peso, depauperati avanti l'esperimento di glicogene epatico mediante una dieta insufficiente e povera di erba: il tasso del glicogene epatico in alcuni di essi uccisi appositamente avanti le ricerche, si aggirava circa l'uno per mille.

L'animale veniva tenuto a digiuno dalla sera precedente; legato alla tavoletta, introducevo per catetere gastrico il glucosio o la glicocola sciolti in acqua, nelle quantità precisate nelle tabelle sperimentali; quindi iniettavo l'insulina e la vitamina o il mestruo dei due farmaci nelle quantità volta per volta registrate.

Ho adoperato glicocola Merck (nach Sørensen), insulina e vitamina  $B_1$  Merck (Betabion), mentre nei precedenti esperimenti avevo adoperato insulina Recordati. Quattro ore dopo l'iniezione uccidevo l'animale con un rapido colpo alla nuca, ne estraevo il fegato che tosto pesavo; prelevavo 20 g. del viscere (da parti centrali e periferiche) dosavo su questi il glicogene epatico col metodo di PFLÜGER (determinazione del glucosio col metodo di BERTRAND).

Ho fatto precedere alcune determinazioni che ripetevano gli esperimenti precedenti, per controllare se l'animale rispondeva sempre nell'istessa maniera, e per non dover confrontare i risultati ottenuti con la tiamina con quelli condotti con l'insulina oltre un anno avanti.

Il primo gruppo d'esperimenti (tabella I) è stato condotto su otto conigli, cui ho somministrato 5 g. di glucosio sciolto in 20 cc. d'acqua, e iniettato 2 U. d'insulina (*pro capite*).

Il valor medio del glicogene epatico alla fine dell'esperimento è stato di g. 4 %.

Nel secondo gruppo d'esperimenti dieci conigli ricevono per sonda gastrica 4-5 g. di glicocolla (tab. II) sciolta in 20 cc. d'acqua, ed insulina parenteralmente, da 0,5 a 2 U. Dopo quattro ore il valore medio del glicogene epatico appare di g. 2,33 %.

Nel terzo gruppo d'esperimenti ho voluto controllare il tasso del glicogene dopo somministrazione di sola glicocolla: dopo quattro ore dalla somministrazione di g. 2,5/Kg. di tale a.a. avevo nelle mie precedenti ricerche trovato un valore del glicogene epatico di g. 0,50,%; dopo quattro ore dalla somministrazione di 4 g. di glicocolla *pro capite*, trovo questa volta in quattro conigli un valore medio di g. 0,55 % (tabella III). \*

Un quarto gruppo di sei conigli riceve per sonda gastrica 5 g. di glucosio sciolto in 20 cc. d'acqua, e contemporaneamente 6-12 mg. di  $B_1$  per via parenterale (tab. IV). Il valor medio del glicogene epatico è risultato, dopo quattro ore, di g. 2 %; la metà del valore osservato dopo l'apporto di glucosio e insulina.

Dal confronto delle tabelle 1<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> risulta che mentre con glucosio e insulina su 8 animali 5 presentano alla fine dell'esperimento un valore del glicogene epatico non inferiore a gr. 4 %, con glucosio e  $B_1$ , una sol volta si osserva un tasso di glicogene epatico di circa il 3 %.

Un successivo gruppo di otto conigli riceve per sonda gastrica 6 g. di glucosio in 20 cc. d'acqua, e, per via ipodermica, un mestruo di 2 U. d'insulina e di 12,5 mg. di  $B_1$ . Alla fine dell'esperimento il valor medio del glicogene epatico è di gr. 1,94 %, praticamente eguale adunque al valore trovato nelle ricerche con glucosio e sola vit.  $B_1$  (g. 2 %). In nessuno di questi conigli il glicogene epatico raggiunge il 3 % (tab. V).

Nel VI gruppo d'esperimenti, sei conigli ricevono con la solita modalità 4 g. di glicocolla *per os*, e, parenteralmente, da 6,25 a 12,5 mg. di  $B_1$  (tabella VI); alla fine dell'esperimento il tasso del glicogene epatico è di g. 0,83 %: valore prossimo a quello trovato per sola glicocolla (tab. III).

Infine dieci conigli ricevono per sonda gastrica gr. 4-5 di glicocolla e, parenteralmente, una miscela di  $B_1$  e di insulina, nelle quantità indicate per i singoli esperimenti nella tabella VII.

\* Sull'azione glicogenolitica delle alte dosi di a.a. vedi POLLACK [72] e FOLK NORD [73].



TABELLA SPERIMENTALE I. -- *Glicogene epatico per glucosio e insulina.*

Coniglio numero	Peso kg.	Glucosio gr.	Insulina u.	Peso del fegato %	Glicogene epatico %
7	1,500	5	2	3,24	4,27
8	1,450	5	2	3,63	3,00
9	1,120	5	2	4,43	6,92
10	1,170	5	2	3,62	5,45
11	1,700	5	2	3,06	2,
12	1,750	5	2	3,32	1,47
13	1,800	5	2	3,83	4,63
14	1,570	5	2	3,50	4,00
<i>Valori medi</i>	1,500	5	2	3,58	3,96

TABELLA SPERIMENTALE II. — *Glicogene epatico per glicocolle e insulina.*

Coniglio numero	Peso kg.	Glucosio gr.	Insulina u.	Peso del fegato %	Glicogene epatico %
1	2,100	4	0,5	2,8	0,54
2	2,100	4	0,5	4,05	3,06
3	1,750	4	1	3,88	3,88
4	1,650	4	1	3,71	1,84
5	1,450	4	1	4,05	3,50
6	1,450	4	1	3,32	0,25
7	1,850	5	2	3,88	4,05
8	1,800	5	2	4,34	4,34
9	1,950	5	2	3,35	1,06
10	1,990	5	2	3,72	0,80
<i>Valori medi</i>	1,809	—	—	3,71	2,33

TABELLA SPERIMENTALE III. — *Glicogene epatico per sola glicocollo.*

Coniglio numero	Peso kg.	Glicocollo gr.	Peso del fegato ‰	Glicogene epatico ‰
1	1,700	4	2,75	0,74
2	1,550	4	2,52	0,25
3	1,550	4	3,01	0,25
4	1,700	4	2,94	0,96
<i>Valori medi</i>	1,625	4	2,80	0,55

TABELLA SPERIMENTALE IV. — *Glicogene epatico per glucosio e vitamina B<sub>1</sub>*

Coniglio numero	Peso kg.	Glucosio gr.	Vitamina B <sub>1</sub> mmgr.	Peso del fegato ‰	Glicogene epatico ‰
5	2,400	5	6,25	2,15	3,02
6	2,100	5	6,25	2,80	2,07
1	1,600	5	12,5	2,46	2,62
2	1,400	5	12,5	2,52	1,08
3	1,850	5	12,5	2,86	1,29
4	1,600	5	12,5	2,26	2,04
<i>Valori medi</i>	1,825	5	—	2,52	2,02

TABELLA SPERIMENTALE V. — *Glicogene epatico per glucosio + insulina e vitamina B<sub>1</sub>*.

Coniglio numero	Peso kg.	Glucosio gr.	Insulina U.	Vitamina B <sub>1</sub> mmgr.	Peso del fegato ‰	Glicogene epatico ‰
7	1,400	6	2	12,5	2,70	2,06
8	1,300	6	2	12,5	3,16	1,02
9	1,220	6	2	12,5	3,11	2,13
10	1,340	6	2	12,5	4,33	4,31
11	1,350	6	2	12,5	2,86	1,43
12	1,570	6	2	12,5	3,65	0,90
13	1,450	6	2	12,5	2,67	2,08
14	1,450	6	2	12,5	4,08	1,58
<i>Val. medi</i>	1,385	6	2	12,5	3,35	1,94

TABELLA SPERIMENTALE VI. — *Glicogene epatico per glicocolle e vitamina B<sub>1</sub>*.

Coniglio numero	Peso kg.	Glicocolle gr.	Vitamina B <sub>1</sub> mmgr.	Peso del fegato ‰	Glicogene epatico ‰
5	1,600	4	6,25	3,05	0,25
6	2,200	4	6,25	3,70	0,71
1	1,800	4	12,50	3,40	2,18
2	1,650	4	12,50	2,40	0,25
3	1,850	4	12,50	2,65	0,60
4	1,600	4	12,50	3,03	1,0
<i>Valori medi</i>	1,783	4	—	3,04	0,83

TABELLA SPERIMENTALE VII. — *Glicogene epatico per glicocolle e iniezione d'insulina e vitamina B<sub>1</sub> associate.*

Coniglio	Peso	Glicocolle	Insulina	Vitamina B <sub>1</sub>	Peso del fegato	Glicogene epatico
numero	kg.	gr.	U.	mmgr.	%	%
1	2,100	4	0,5	6,25	3,33	0,64
2	1,600	4	0,5	6,25	3,08	0,25
3	1,890	4	1	12,5	4,07	0,72
4	2,000	4	1	12,5	3,31	0,25
5	1,980	4	1	12,5	4,69	3,06
6	2,200	4	1	12,5	3,32	1,31
7	1,800	5	2	12,5	3,73	0,88
8	1,700	5	2	12,5	2,81	0,25
9	1,800	5	2	12,5	3,16	0,45
10	1,800	5	2	12,5	3,76	0,46
<i>Val. medi</i>	1,887	—	—	—	3,53	0,83

Il valor medio del glicogene epatico risulta alla fine di g. 0,83 %, lo stesso di quello trovato per glicocolle e sola B<sub>1</sub>.

Questo valore è inferiore del 65 % a quello osservato negli esperimenti con glicocolle e sola insulina.

Mi sembra poter dedurre da cotesti esperimenti:

1) la somministrazione di glucosio con adatte quantità di insulina conduce alla neoformazione di glicogene epatico;

2) anche la somministrazione di glicocolle — che, come sostanza glicopastica può considerarsi ponderalmente eguale al glucosio, — porta, con adatte quantità d'insulina, a neoformazione di glicogene epatico, tuttavia in modo meno intenso che sperimentando con glucosio e insulina.

Risultati ancora più evidenti avevo ottenuto in precedenti ricerche [56]; il valore del glicogene epatico dopo asparagina e glicocolle con insulina superava in quelli il tasso normale per il coniglio di tanto, da eliminare quella

fonte di dubbio che è dovuta al fatto che non è possibile dosare nello stesso animale il glicogene epatico prima e dopo l'esperimento.

3) se si somministra al coniglio glucosio e  $B_1$ , si hanno alla fine valori di glicogene che fanno ritenere siasse neoformato durante l'esperimento; le cifre trovate sono tuttavia modeste e, poichè glicogene può formarsi anche per la semplice somministrazione di glucosio, non mi trovo in grado di affermare che  $B_1$  abbia in queste ricerche sicuramente favorita la glicogenesi epatica;

4) se il coniglio che riceve il glucosio riceve anche, parenteralmente, insulina e  $B_1$ , presenta alla fine dell'esperimento un tasso del glicogene epatico modesto, pari a quello osservato nell'esperienze con solo glucosio e  $B_1$ .

Il fatto che i valori osservati alla fine degli esperimenti con glucosio e  $B_1$ , e alla fine di quelli con glucosio e  $B_1$  + insulina, siano praticamente uguali, può venire indicato con l'espressione che l'insulina, quando associata alla vitamina  $B_1$ , ha perso la sua normale attività glicogeno-sintetica.

Difatti ben maggiore risultò il tasso del glicogene epatico, quando il coniglio venne trattato con glucosio e sola insulina;

5) somministrando glicocolle e  $B_1$  si ottiene alla fine dell'esperimento un valor medio del glicogene epatico quale nei conigli appositamente denutriti avanti l'esperimento, od anche inferiore;

6) se infine si somministra al coniglio glicocolle e, parenteralmente,  $B_1$  + insulina, non risulta neoformazione alcuna di glicogene, il cui valore alla fine dell'esperimento è pari o inferiore a quello che era da ritenersi fosse avanti, e nettamente inferiore a quello ottenuto per glicocolle e sola insulina.

Anche in questo caso l'azione glicopessica dell'insulina sembra venire annullata dalla contemporanea iniezione di vitamina  $B_1$ .

#### DISCUSSIONE DEI RISULTATI.

Per quanto i risultati della duplice serie d'esperimenti appaiano nettamente concordanti, difficile è la loro interpretazione.

TONUTTI e WALBRAFF per spiegare che l'associazione di insulina alla somministrazione di glucosio e  $B_1$  inibisce l'effetto curativo della tianina sul beri-beri e impedisce il riformarsi del glicogene epatico, partono dalla considerazione che l'azione curativa di  $B_1$  è condizionata dalla presenza di una certa quantità di glucosio. L'insulina, probabilmente col fissare lo zucchero ai tessuti periferici e col facilitarne la combustione, sottrarrebbe alla vitamina il glucosio necessario perchè la sua azione si espliciti.

A riconferma trovano che un ulteriore apporto di zucchero, entro certi limiti di tempo e di quantità, neutralizzando l'azione dell'insulina, permetterebbe a  $B_1$  di esplicare il suo effetto curativo.

Per certo molti hanno constatato (ultimamente SIMOLA [58]) che la tiamina ha effetto curativo nel beri-beri solamente quando vi è un certo rapporto fra quella e i ch. della dieta.

Perciò TONUTTI e WALLRAFF pensano non già ad un antagonismo tra tiamina e insulina, ma ad una interferenza nell'azione tra i due farmaci.

Questa spiegazione non può venire senz'altro applicata ai nostri esperimenti, nei quali manca la condizione di avitaminosi.

Da un più ampio punto di vista è stato osservato che anche all'in fuori del quadro di avitaminosi è necessario un certo equilibrio tra glucidi della dieta e  $B_1$ , affinché si svolga una normale utilizzazione dei ch.

DESGREZ, BIERRY [59], RANDOIN e SIMONNET [60] hanno osservato che quanto più una razione contiene zucchero, tanto più deve contenere  $B_1$ ; il rapporto  $\frac{B_1}{\text{glucidi assorbiti}}$  non dovendo scendere sotto ad un dato valore, per la normale utilizzazione degli zuccheri.

Analogamente ABDERHALDEN e WERTHEIMER [61] hanno osservato che anche un eccesso di ch. nel cibo può impedire l'azione antiberiberica di  $B_1$ ; COLLAZO [62] che, somministrando glucidi a piccioni in carenza di  $B_1$ , si anticipa la comparsa delle turbe nervose; GHUA [63] che la somministrazione di zuccheri a topi in carenza di  $B_1$  ne accelera la morte; infine STEPP e SCHRÖDER [64], KITAMURA [65], BRÖDER ed ENGEL [66] han visto nell'uomo la comparsa di quadri carenziali di  $B_1$  per eccessiva dose di ch. nel vitto.

Noi non possiamo ritenere che lo zucchero somministrato abbia posto i conigli in condizioni d'acuta carenza vitaminica che conseguente glicogenolisi, non fosse altro perchè in analoghe esperienze di apporto di zucchero e insulina, senza contemporanea iniezione di vitamina, non si è osservata nota alcuna di avitaminosi e si è normalmente avuto glicogeno-sintesi.

SCHNEIDER nel commentare i suoi esperimenti avanti ricordati, giudica che, almeno in condizione d'ipertireosi, vi sia un netto antagonismo tra  $B_1$  ed insulina e che sia proprio  $B_1$  ad impedire all'insulina di rinnovare i depositi di glicogene depauperati dalla tiroxina.

Non possiamo dimenticare tutte le ricerche sopra elencate che affermano un'identità di effetti tra  $B_1$  e insulina sul glicogene epatico; oltre agli AA. già citati, BIERRY e RATHERY, MILLS e coll. [67], KAUFFMANN, COSLA

e coll. [68], giudicano che  $B_1$  e funzione endocrina del pancreas abbiano azione sinergica.

Comunque, nei nostri esperimenti manca quella condizione d'ipertroidismo che, negli esperimenti di SCHNEIDER, renderebbe antitetici i due farmaci.

È lecito pensare allora che un sinergismo tra l'ormone e la vitamina abbia posto l'anima in condizioni di relativa carenza di glucosio?

Sappiamo che mentre dosi piccole e ben tollerate d'insulina facilitano la deposizione del glicogeno epatico, dosi maggiori provocano la scomparsa dello stesso (CRISTOL HEDON [71]; che nella contemporanea somministrazione di glucosio e insulina si ha neoformazione di glicogene solo quando la quantità di zucchero somministrata è tale da impedire fenomeni di ipoglicemia, questi ultimi portando sempre ad una intensa caduta del glicogene epatico (ZAGAMI [69], BAISSET e coll. [70].

L'osservazione delle tabelle sperimentali ci permette di respingere anche questa spiegazione; per ammetterla bisognerebbe attribuire alla tiamina una azione insulinosimile sul tasso glicemico quale l'esperimento e l'esperienza clinica non possono in alcun modo riconoscerle; e di fatti neppure in quegli esperimenti nei quali il tasso del glicogene epatico toccò alla fine i valori più bassi, il coniglio non presentò mai turbe ipoglicemiche.

Occorre allora prendere in considerazione l'opinione di quei ricercatori più bassi, il coniglio presentò turbe ipoglicemiche.

Per accettare questa spiegazione nel caso nostro bisognerebbe attribuire alla tiamina un potere glicogenolitico forte così da riuscire a depauperare il glicogene epatico nonostante la contrastante azione dell'ormone insulare: un tal potere glicogenolitico non viene riconosciuto a  $B_1$ , neppure da quegli AA. che trovano dopo la sua iniezione iperglicemia.

Solo dosi tossiche di vitamina  $B$  sogliono determinare iperglicemia; per il coniglio quelle mortali essendo, se l'apporto avviene per via sottocutanea, di circa mg. 125-350/Kg. (MOLITOR, SAMPSON); se per via endovenosa di mg. 80-160/Kg. (HEECHT e WEESE [74]) con  $B_2$ ; dosi maggiori occorrono verosimilmente con  $B_1$  (g. 1/Kg. nel topo).

Nella morte per dosi massive di  $B_2$ , WESLAW, URONSKI, UROBLEWSKI trovano il fegato in degenerazione grassa.

E che, per le dosi di tiamina da me usate, questa spiegazione non valga, lo conferma il fatto che le stesse dosi quando somministrate da sole e non associate all'insulina, dimostrano un'azione glicogenosintetica.

Ma evidentemente l'analisi del fenomeno non finisce con la discussione dell'effetto normale delle singole sostanze che vi interferiscono; oc-

corre tener conto delle correlazioni neuroormoniche che ciascuna di esse suscita nell'organismo.

Di queste ho avanti accennato alla stimolazione del s. n. simpatico propria alle alte dosi di aminoacidi (POLLACK [72], FOLK NORD [73]; alla stimolazione del sistema insulare dovuta alla vit.  $B_{12}$ , all'effetto inibitore delle alte dosi di zucchero sull'azione della tiamina.

Così numerosi farmaci interferendo, ed in quantità tanto insolite all'organismo, non si può prescindere nell'analisi del loro meccanismo d'azione, dalla legge della variabilità delle azioni ormoniche e farmacologiche a seconda dell'equilibrio biochimico e vegetativo dell'organismo.

Siccome in questi esperimenti l'apporto d'insulina, quando associata a  $B_{12}$ , coincide con una caduta del glicogene epatico, nonostante che all'animale d'esperimento venga somministrato glucosio o glicocola, non mi sembra fuori luogo ricordare un'altra condizione nella quale si osserva tale fenomeno, in modo tanto evidente che il ricercatore è stato indotto ad usare l'espressione veramente ardita di « invertita azione insulinica ».

Se ad un animale intossicato con tiroxina si apportano forti quantità di glucosio e di insulina, si osserverebbe anzi che il ripristinarsi dei depositi del glicogene epatico e muscolare depauperati con l'ormone tiroideo, il loro ulteriore impoverimento (MAZZOLENI [75]). Il MAZZOLENI fa rientrare questi risultati nel fenomeno osservato dal BRENTANO [76]: « in tutte le condizioni fisiologiche e patologiche nelle quali compare creatinuria (p. es. per tiroxina), vi è impoverimento del glicogene muscolare ed epatico, ed inibizione della sua sintesi ».

Se i risultati del MAZZOLENI ricordano tanto da vicino i nostri, non possono tuttavia offrirne la spiegazione.

In primo luogo questo ricercatore adoperava dosi di zucchero ed insulina quanto mai superiori a quelle da me usate (10 g. di glucosio e 10 U. d'ins. /Kg. di coniglio) e nei suoi esperimenti si associavano due ormoni ad azione notoriamente antagonista sui depositi di glicogene (insulina e tiroxina).

In secondo luogo il caso nostro non rientra nella cosiddetta sindrome fisiopatologica di BRENTANO: VASILE e PECORELLA [77] hanno osservato che un intenso e protratto trattamento con  $B_{12}$  conduce nel bimbo financo alla scomparsa della creatinuria, fatto che gli AA. mettono in rapporto con la capacità glicopessica della vitamina.

Altro esempio della variabilità dell'azione dei farmaci al variar dell'equilibrio biochimico e neurovegetativo dell'animale, lo abbiamo negli esperimenti di SPITBARTH sopra citati: se si provoca in una cavia uno schoch insulinico, il tasso del glicogene epatico cade nettamente: se po-



niamo = 100 il tasso del glicogeno epatico avanti l'esperimento, è = 40 alla fine dell'esperimento.

Anche se si tratta con lattoflavina (0,25 mg. di  $B_2$  parenteralmente per 10 giorni) a lungo la cavia, cade nell'animale il tasso del glicogene epatico, da 100 p.e. a 60. Ma se si provoca uno schoch insulinico in una cavia pretrattata a lungo con lattoflavina, la caduta del glicogene epatico è minore che nella cavia che non ha ricevuto in precedenza lattoflavina: precisamente, da 100 a 90.

SPITZBARTH ne deduce che mentre lo schoch insulinico abbassa il glicogene epatico dell'animale normale, aumenterebbe il glicogene epatico dell'animale pretrattato con  $B_2$ : anche in questo caso adunque, seppure in senso opposto, l'azione dell'insulina sarebbe « invertita » e ciò per la precedente somministrazione di  $B_2$ .

Del pari potrebbe dirsi che  $B_2$ , che abbassa a dosi forti e protratte il glicogene epatico, inibisce poi l'insulina in questo stesso effetto, tipico per l'ormone insulare quando determina lo schoch.

Dalla disamina dei miei esperimenti e dalla scorsa della bibliografia esposta, ritengo poter concludere:

Sia dal glucosio che dalla glicocola si ottengono sicuramente nel coniglio, per azione dell'insulina, netti depositi di glicogene epatico.

Con la vit.  $B_1$  si ottiene, presumibilmente, nel coniglio, un modico riformarsi del glicogene epatico quando si somministra glucosio; non si ottiene alcun deposito del polisaccaride quando con la tiamina si somministra glicocola. Anzi la vit.  $B_1$ , non appare neppure in grado d'inibire quella glicogenolisi che suol constatarsi per alte dosi di a. a.

Se si iniettano contemporaneamente insulina e  $B_1$  il riformarsi del glicogene epatico è discutibile, comunque scarso, quando il coniglio riceve contemporaneamente glucosio; è nullo quando il coniglio riceve contemporaneamente glicocola.

Il fatto che alla fine degli esperimenti con insulina e tiamina associate, si trovino quegli stessi valori di glicogene che dopo somministrazione di sola tiamina, può venir espresso dicendo che l'azione dell'insulina risulta annullata dalla contemporanea somministrazione di  $B_1$ .

Nè le mie ricerche, nè quelle degli autori ricordati, che del pari in diverse condizioni sperimentali constatano quest'apparente antagonismo tra l'insulina e la tiamina, ovvero osservano una « invertita » azione dell'insulina, danno una spiegazione del fenomeno.

RIASSUNTO. — Coi presenti esperimenti l'A. constata che somministrando glucosio o glicocola ed insieme insulina a conigli, si ottiene un manifesto riformarsi del glicogene epatico avanti depauperato con apposita dieta; con la tiamina invece il ripristinarsi del glicogene è scarso o nullo.

Osserva inoltre che se si inietta contemporaneamente insulina e tiamina manca quella neoformazione di glicogene epatico che si era osservata con la sola insulina.

---

## AUTORI CITATI

---

- [1] STEIGERWALDT, « Klin. Woch. », 25, III, 1939.
- [2] PETERS, « Deutsch. Med. Woch. », II, 1114, 1937.
- [3] LOHMAN, SCHUSTER, « Natur. Wis. », 25-26, 1937.
- [4] BOULANGER, « Bull. Soc. Chim. Biol. », 20, 516, 1938.
- [5] WESTENBRINK, « Z. Vitaminforsch. », 10, 272, 1940.
- [7] WATANABÈ, « Tohoku Journ. of. exp. med. », 35, 65, 1939.
- [8] NEGRI C., « Giornale di clinica medica », XX, 5, 407.
- [9] SCHRÖDER, « Z. exp. Med. », 101, 373, 1937.
- [10] ORTOLEVA, « Biochimica e terap. sperim. », 25, 511, 1938.
- [11] PERLA, « Proc. Soc. Exp. Biol. a. med. », 37, 169, 1937.
- [12] TISLOWITZ, « Klin. Wschr. », I, 226, 1937.
- [13] COSTA e MASUELLI, « Archivio del ricambio », VII, 1, 1939.
- [14] SCHRÖDER, « Z. exp. med. », 101, 373, 1937.
- [15] BURKE, INTYRE, « I pharmacol. and exp. therap. », 64, 465, 1938.
- [16] ALLEGRI, « Archivio del ricambio », IX, 1, 1941.
- [17] MOSONYI, ASZODI, « Klin. Woch. », 17, 337, 1938.
- [18] JONATA R., « Giorn. Clin. Med. », 12, 459, 1931.
- [19] MC. INTYRE, « VI Int. Physiol. Kongress », 147, 1938.
- [20] WILSON, « Z. Klin. Med. », 136, 77, 1939.
- [21] HORN, « Z. exper. med. », 108, 411, 1940.
- [22] PIETROWSKI, « Rev. Med. Suisse Rom. », 57, 212, 1937.
- [23] BURKE, MC INTYRE, « Journal of Pharmacol. », 67, 142, 1939.
- [24] MONAUNI, « Z. Klin. Med. », 132, 77, 812, 1937.
- [25] ASZOD, ZOLTAN, MOSONYI, « Klin. Wschr. », II, 1214, 1937.

- [26] ELSON e coll., « J. Clin. Invest. », 39, 153, 1940.
- [27] MARTIN, RICHARD, « Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. », 420, 1935.
- [28] EULER, HÖGBERG, « Berichte physiol. », 120, 83.
- [29] NYLIN e coll., « Klin. Wschr. », 1, 433, 1940.
- [30] FREUNDENBERG, « Wien. Klin. Woch. », 16, 535, 1937.
- [31] ABDERHALDEN, WERTHEIMER, « Pflügers Arch. », 230, 601, 1932.
- [32] HEYMANS, CASIER, « C. R. Soc. Biol. », 111, 1078.
- [33] SCHNEIDER, « Klin. Wschr. », 9, IV, 1938.
- [34] COPPO, *Le vitamine*, Vallecchi, 1937.
- [40] HANO, « Bull. internat. acad. pol. sc. Cl. Med », 7-8, 605, 1938.
- [41] MORELLI, D'AMBROSIO, « Boll. Soc. It. Biol. Sper. », 14, 401, 1939.
- [42] SPITZBARTH, « Wien. Klin. Woch. », 1031, II, 1940.
- [43] SCHNEIDER, « Klin. Wschr. », 9, IV, 1938.
- [44] TONUTTI, WALLRAFF, « Klin. Wschr. », 1, 535, 1939.
- [45] FORNAROLI, « Quad. Nutriz. », 7, 155, 1940.
- [46] KUBO, RIVZO, « Mitt. Med. ges. Tokyo », 54, 83 (da riassunto).
- [47] NAGAKURA SEICHI, « Transactiones Soc. Path. jap. », 29, 580, 1939.
- [48] HERMANN, VILMA, « Hoppe Seylers Z. », 262, 95, 1939.
- [49] COLLAZO, PI SUNER BAYO, « Biochem. Zeit. », 250, 89, 1932.
- [50] SZABÒ, MIKLÓS, « Z. Exper. Med. », 108, 354, 1940.
- [51] LAUBER, BERSIN, « Klin. Woch. », 18, 7, 232, 1939.
- [52] SCHLAG, « Jena Diss. », 353, 1940.
- [53] LAVKOFF, YAROUSSOWA, « Bull. Soc. Chim. Biol. Paris », 21, 1139, 1939.
- [54] Poddine, « Giorn. Clin. Med. », 21, 1940.
- [55] ROMEO, MANCA, « Folia Medica », xxv, 5, 249.
- [56] COSTA, « Archivio del Ricambio », viii, 1940.
- [57] COSTA, « Archivio del Ricambio », ix, 1941.
- [58] SIMOLA, « Bioch. Z. », 302, 84, 1939.
- [59] DESGREZ, BIERRY, « C. R. Acad. Sc. », 1920, 1921.
- [60] RANDOIN, SIMMONET, « C. R. Acad. Sc. », 177, 1923.
- [61] ABDERHALDEN, WERTHEIMER, « Pflügers Arch. », 235, 53, 1933.
- [62] COLLAZO, « Biochem. Zeits. », 136, 1923-26.
- [63] GUHA, « Biochem. Journ. », 25, 1367, 1931.
- [64] STEPP, SCHRÖDER, « Münch. Med. Woch. », 763, 1936.

- [65] KITAMURA, « Fol. endocrin. jap. », 12, 50, 1937.
- [66] BRÖDER, ENGEL, « Münch. Med. Woch. », 1938-88.
- [67] MILLS e coll., « Amer. Journ. Med. Sc. », 384, 1928.
- [68] KAUFFMANN, COSLA e coll., « Naunyn Schmiedeberg's Arch. », 164, 688, 1932.
- [69] ZAGAMI, « Arch. fisiol. », 36, 475, 1936.
- [70] BAISETT e coll., « J. physiol. », 36, 475, 1936.
- [71] CRISTOL HEDON, « Ann. de Physiol. », 13, 997, 1937 et C. R. S. B. Paris, 127, 33, 1938.
- [72] POLLACK, « Biochem. Zeitschr. », 127, 120, 1922.
- [73] FOLK NORD, « Acta Med. Scand. », 651, 1, 115, 1926.
- [74] HEECHT, WEESE, « Klin. Wschr. », 1, 414, 1937.
- [75] MAZZOLENI, « Archivio del Ricambio », VII-IV, 237, 1939; « Archivio per le Scienze Mediche », LXV, 69, 6, 525.
- [76] BRENTANO, « Arch. f. exp. Path. », 163, 156, 1931.
- [77] VASILE, PECORELLA, « Riv. Ped. », 47, 564, 1939.

348787

