

*MAB 75/6344*

*12-*

F. DE FELICE

CONTRIBUTO ALLA CONOSCENZA  
DELLE CORRELAZIONI INTERVITAMINICHE:

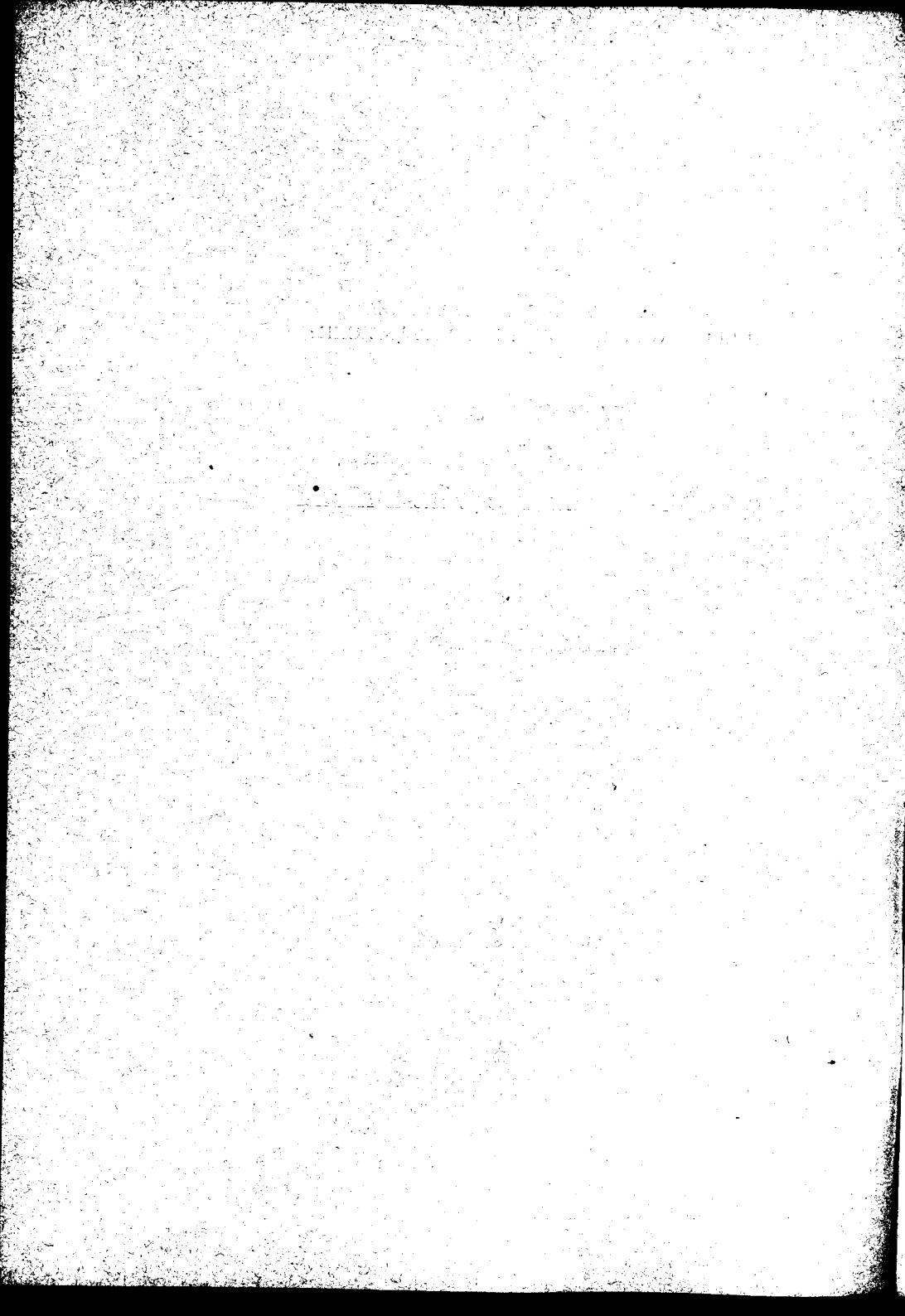
**Avitaminosi A  
del ratto albino giovane,  
complicata da ipervitaminismi**

Estratto da:

“IL PROBLEMA ALIMENTARE”  
Anno V (Serie II) Fasc. III-IV  
1941-XX

ROMA

DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI  
VIA DELLA PACE, 35  
1942-XX



F. DE FELICE

CONTRIBUTO ALLA CONOSCENZA  
DELLE CORRELAZIONI INTERVITAMINICHE :

Avitaminosi *A*  
del ratto albino giovane,  
complicata da ipervitaminismi

Estratto da:  
"IL PROBLEMA ALIMENTARE"  
Anno V (Serie II) Fasc. III-IV  
1941-XX

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



---

#### INTRODUZIONE E SCOPO DEL LAVORO.

Il problema delle correlazioni intervitaminiche fu affrontato nel 1936 da MITOLO [1] e studiato sperimentalmente con tecnica originale. Inducendo forti squilibri vitaminici nelle diete mediante soppressione di una vitamina ed aggiunta di dosi eccessive di una o più altre vitamine, l'A. riuscì a modificare, talvolta profondamente, in modo favorevole o sfavorevole, i quadri clinici ed anatopatologici delle singole avitaminosi sperimentali; tali modificazioni non si erano verificate in altre ricerche di MITOLO, in cui si erano creati squilibri vitaminici di minore entità mediante somministrazione agli animali di dosi eccessive di una determinata vitamina e nello stesso tempo di quantità normali degli altri fattori vitaminici.

Veniva così dimostrata, in modo indiretto, l'esistenza di speciali rapporti (quantitativi, qualitativi, funzionali, ecc.) tra fattore e fattore vitamínico ed era posto il problema delle « correlazioni intervitaminiche ».

Nelle sue ricerche MITOLO si occupò delle modificazioni dei quadri di avitaminosi *C* (per le cavie), di avitaminosi *D* (per i ratti albini in via

di accrescimento), e di avitaminosi *B*<sub>1</sub> (per i ratti albini adulti e per i piccioni), causate da una contemporanea condizione di ipervitaminismo per altri fattori vitaminici. Difettano, nella letteratura, risultati di indagini sull'avitaminosi *A*, complicata da uno stato di ipervitaminismo per altre vitamine; sono stato perciò indotto ad eseguire un tal genere di ricerche, per portare un ulteriore contributo alla conoscenza indiretta delle correlazioni intervitaminiche.

Allo stato attuale delle nostre cognizioni in materia, è soltanto noto che, nel caso di avitaminosi *A* del ratto, ricevente contemporaneamente un eccesso di fattore antirachitico ((5000 u.i. *pro die*), secondo PREISSLER [2] si manifestano i segni di una ipervitaminosi *D*, che domina il quadro sintomatologico, senza che si osservi il quadro della carenza di vitamina *A*.

NELSON e JONES [3] avevano intravisto, e CULHANE [3] ha poi dimostrato, che la xerofthalmia si verifica in modo più evidente nei ratti carenzati di fattore *A* ma riceventi un eccesso di *D*. Questi risultati troverebbero una spiegazione nel fatto, riscontrato da SOLJANIKOVA [4], che una elevata somministrazione duratura di fattore antirachitico provoca abbassamento del contenuto di vitamina *A* in tutti gli organi; sicché la comparsa precoce dei sintomi di avitaminosi *A* nei ratti ipertrattati con vitamina *D* può considerarsi l'espressione di un più rapido depauperamento degli organi in fattore *A*.

#### TECNICA DELLE RICERCHE

Le esperienze si sono condotte su dodici ratti albini giovani, 6 maschi e 6 femmine, del peso iniziale di gr. 35-49, tutti in buone condizioni di salute, ed appartenenti a due nidi. Gli animali sono stati divisi in sei lotti, ciascuno di due ratti di sesso diverso, e tenuti nello stabulario, ciascuno separato dagli altri, cioè in una propria gabbia contrassegnata da un numero. Tutti i ratti sono stati tenuti a regime alimentare privo di fattore *A*, preparato secondo le indicazioni di OSBORNE e MENDEL [5] dai laboratori Elioivit di Brescia. Ogni Kgr. di vitto artificiale conteneva: caseina estratta con alcool-etero, essiccata a 120°, gr. 180; amido di riso destrinizzato gr. 760; lievito di birra estratto con etere gr. 20; miscela salina secondo Osborne e Mendel gr. 40.

I due ratti del primo lotto non hanno ricevuto alcuna aggiunta di vitamina e sono serviti di controllo.

Ai due ratti del secondo sono stati somministrati *pro die* e *pro capite* 200 u.i. di vitamina *B<sub>1</sub>* (Betaxin Bayer o Benerva Roche). Gli animali del terzo lotto hanno ricevuto, ciascuno e *pro die*, 400 u.i. di vitamina *C* (Redexon Roche o Cantan Bayer); ciascuno di quelli del quarto lotto, *pro die*, 150 u.i. di vitamina *B<sub>1</sub>* + 300 u.i. di vitamina *C*. A ciascun ratto del quinto lotto si sono somministrati 250 u.i. (*pro die*) di fattore *D* (Calciferolo Glaxo). Finalmente cia-

scun ratto del sesto lotto ha ricevuto, *pro die*, 150 u.i. di fattore *B<sub>1</sub>* + 300 u.i. di vitamina *C* + 250 u.i. di vitamina *D*.

L'eccesso di vitamine è stato somministrato ogni giorno alla stessa ora; i fattori idrosolubili sono stati posti in bicchierino, in scarsissima quantità di acqua di fonte, in modo da essere sicuri che il ratto ingeriva quotidianamente l'eccesso di vitamine; il fattore *D* (in soluzione oleosa) è stato aggiunto direttamente al pasto dell'animale, pasto che veniva somministrato giornalmente nella quantità sufficiente per le 24 ore.

I ratti sono stati pesati ogni 5 giorni alla stessa ora ed a digiuno, e sono stati attentamente osservati ogni giorno dal punto di vista del comportamento generale e della sintomatologia.

#### ESPERIMENTI E RISULTATI

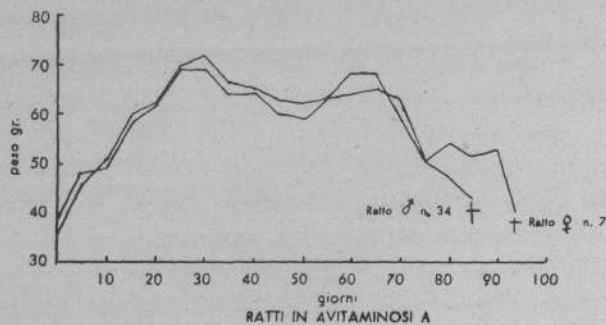
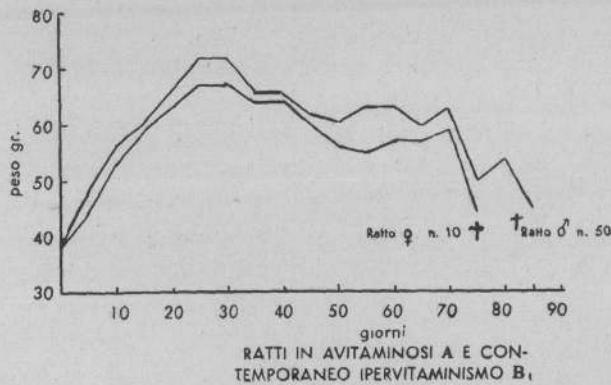


GRAFICO 1.

Il ratto ♂ n. 34 (peso iniziale gr. 35) è cresciuto in 30 giorni, fino a raggiungere il peso di

72 gr.; indi la curva ponderale si è andata lentamente abbassando, sicchè l'animale è morto in 85<sup>a</sup> giornata con rapida calata di peso. Oltre al disturbo dell'accrescimento l'animale ha avuto comparsa di crosticine negli angoli interni dei due occhi in 50<sup>a</sup> giornata, indi disturbi oculari manifestatisi come congiuntivite bilaterale in 74<sup>a</sup> giornata, aggravatasi con xeroftalmia netta ai due occhi.

Il ratto ♀ n. 7 (peso iniziale gr. 38) ha raggiunto i gr. 69 in 30 giorni; indi il peso è diminuito, lentamente in un primo tempo e rapidamente verso gli ultimi giorni di vita. La morte è sopravvenuta in 94<sup>a</sup> giornata con un peso finale di gr. 40. In questo animale, tranne il disturbo dell'accrescimento, l'arruffamento del pelo, la comparsa di crosticine agli angoli interni degli occhi in 65<sup>a</sup> giornata, e di una blefarite sinistra in 70<sup>a</sup> giornata, non si sono avuti disturbi oculari.



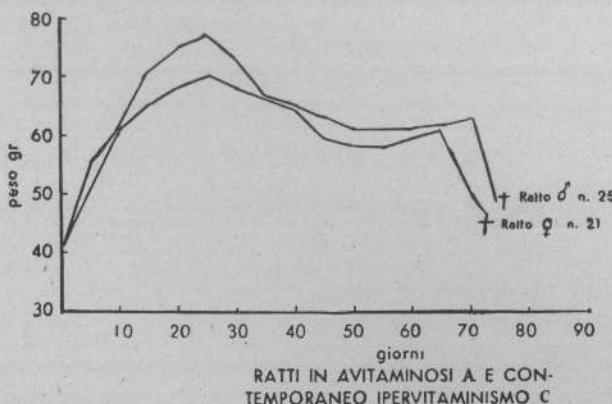
RATTI IN AVITAMINOSI A E CONTEMPORANEO IPERVITAMINISMO B<sub>1</sub>

GRAFICO 2.

Il ratto ♂ n. 50 inizialmente pesava 38 gr.; in 25 giorni ha raggiunto il peso di 72 gr.; questo è andato diminuendo lentamente, finché lo animale è morto in 85<sup>a</sup> giornata con un peso finale di poco superiore a quello iniziale (gr. 45). Oltre al disturbo di accrescimento, in 50<sup>a</sup> giornata si è notata blefarite ai due occhi, la quale si è resa più netta alla 64<sup>a</sup> giornata, per poi scomparire alla 69<sup>a</sup> giornata. Nell'ultimo periodo dell'avitaminosi, oltre ad una più rapida caduta di peso e all'arruffamento del pelo, non si sono manifestati altri sintomi, specialmente a carico degli occhi.

Il ratto ♀ n. 10, del peso iniziale di gr. 38, ha raggiunto in 25 giorni i 67 gr.; indi la curva ponderale si è lentamente abbassata, per precipitare negli ultimi 5 giorni di vita; l'animale è morto in 75<sup>a</sup> giornata con un peso di gr. 45. Anche in questo ratto si è notata, in 50<sup>a</sup> giornata, lieve blefarite bilaterale, la quale si è fatta più netta al 65<sup>o</sup> giorno, per scomparire in 70<sup>a</sup> giornata. La morte è sopravvenuta senza sintomi oculari.

In conclusione, una condizione di avitaminosi A con contemporaneo ipervitaminismo B<sub>1</sub>, se non prolunga il tempo di sopravvivenza del ratto albino giovane, ne induce la morte senza sintomi oculari (tranne una blefarite transitoria); evidente è però il disturbo dell'accrescimento.



RATTI IN AVITAMINOSI A E CON-  
TEMPORANEO IPERVITAMINISMO C

GRAFICO 3.

Il ratto ♂ n. 25 (peso iniziale gr. 41) ha raggiunto i gr. 77 in 25 giorni; poi il peso è diminuito, dapprima lentamente e alla fine rapidamente, talche l'animale è morto in 74<sup>a</sup> giornata. In vita, oltre al disturbo dell'accrescimento, ha sofferto blefarite bilaterale in 50<sup>a</sup> giornata; al 60<sup>o</sup> giorno si è iniziata la xeroftalmia per l'occhio destro, che è rimasta persistente fino alla morte dell'animale. All'autopsia si sono notati (Dott. MONETTI) concrezioni rossastre nella pelvi renale destra.

Il ratto ♀ n. 21 (peso iniziale gr. 41) è cresciuto per i primi 25 giorni; raggiunto il peso di gr. 70, questo è andato diminuendo dapprima lentamente ed alla fine rapidamente. La morte è sopravvenuta in 72<sup>a</sup> giornata. Nel 50<sup>o</sup> giorno so-

no comparsi i segni di una blefarite bilaterale; al 57° l'occhio sinistro è stato colpito da xeroftalmia, che si è andata aggravando, finchè, in seguito a cheratomalacia e panoftalmite, l'animale in 70<sup>a</sup> giornata ha perso completamente l'occhio sinistro.

In conclusione, la somministrazione in eccesso di vitamina C aggrava la sindrome da avitaminosi A del ratto albino giovane, sia perchè la durata di sopravvivenza viene abbreviata, sia perchè i sintomi oculari compaiono precocemente e si aggravano tanto da indurre (in un animale) la perdita completa di un occhio.

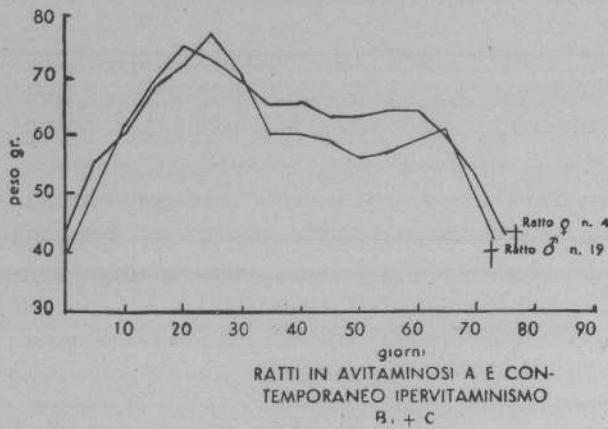


GRAFICO 4.

Il ratto ♂ n. 19, (peso iniziale gr. 43) in 25 giorni ha raggiunto il peso di gr. 77; indi la

curva ponderale si è abbassata piuttosto bruscamente, e l'animale è venuto a morte in 73<sup>a</sup> giornata con un peso finale inferiore (gr. 42) a quello iniziale. Il ratto ha presentato in vita arruffamento del pelo, leggera blefarite bilaterale al 48<sup>o</sup> giorno, xeroftalmia dell'occhio destro al 60<sup>o</sup>, cheratomalacia dello stesso occhio alla 65<sup>a</sup> giornata, ed è venuto a morte con panoftalmite dell'occhio destro.

Il ratto ♀ n. 4 (peso iniziale gr 39) ha raggiunto, dopo 26 giorni, gr. 75 di peso; indi questo è andato gradualmente diminuendo, finchè l'animale è morto in 75<sup>a</sup> giornata con un peso finale di gr. 43. Il ratto ha sofferto leggera blefarite bilaterale al 48<sup>o</sup> giorno; al 58<sup>o</sup> l'occhio destro è stato colpito da xeroftalmia; le sue condizioni si sono aggravate, sinchè in 71<sup>a</sup> giornata ha avuto inizio una netta panoftalmite.

In conclusione, quando ad un ratto albino giovane, posto in condizioni di avitaminosi *A*, si somministra contemporaneamente un eccesso di vitamine *B*<sub>1</sub>+*C*, l'andamento della sindrome avitaminosica è aggravato, nel senso che la durata della sopravvivenza dell'animale è minore e i sintomi oculari sono gravi e costanti. I ratti posti in queste condizioni sperimentali hanno un comportamento simile a quello degli animali in avitaminosi *A* trattati con un eccesso di vitamina *C*, e differente da quello di ratti in avitaminosi *A* trattati con un eccesso di sola vitamina *B*<sub>1</sub>.

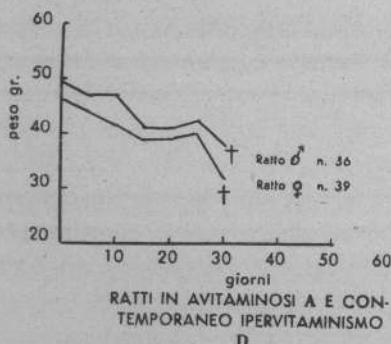


GRAFICO 5.

Il ratto ♀ n. 39 (peso iniziale gr. 46) ha subito fin dall'inizio dell'esperimento una graduale diminuzione di peso, che si è accentuata nell'ultimo periodo di vita. L'animale è morto in 30<sup>a</sup> giornata con un peso finale di gr. 32; al 25<sup>o</sup> giorno sono comparse crosticine sui bordi palpebrali dei due occhi e xeroftalmia bilaterale.

Il ratto ♂ n. 36 (peso gr. 49) ha perso peso sin dall'inizio dell'esperimento, ed è morto in 30<sup>a</sup> giornata con un peso finale di gr. 38. Due giorni prima della morte sono comparse crosticine ai bordi palpebrali dei due occhi; il pelame era molto arruffato.

In conclusione, quando l'avitaminosi A è complicata dalla somministrazione di un eccesso di fattore D, le condizioni del ratto albino giovane si aggravano sin dall'inizio dell'esperimento, perchè non è possibile alcun accrescimento corporeo

e l'animale viene a morte in 30 giorni, presentando talvolta i segni di una precoce xeroftalmia.

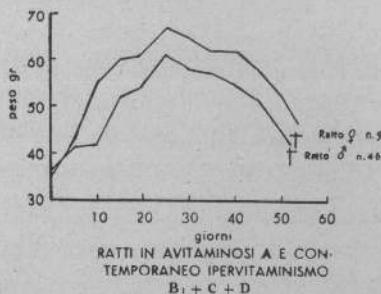


GRAFICO 6.

Il ratto ♂ n. 46 (peso iniziale gr. 37) ha raggiunto in 25 giorni il peso di gr. 61; indi questo è andato diminuendo, finché l'animale è morto al 52° giorno, avendo un peso finale di gr. 42. In 40<sup>a</sup> giornata si è iniziato l'arruffamento del pelo; alla 42<sup>a</sup> vi erano i segni di una blefarite bilaterale; alla 45<sup>a</sup> quelli di una xeroftalmia; alla 50<sup>a</sup> i segni di una cheratomalacia dei due occhi.

Il ratto ♀ n. 9 (peso iniziale gr. 35) ha raggiunto in 25 giorni il peso di gr. 67; poi la curva ponderale si è gradatamente abbassata, sinchè l'animale è morto in 51<sup>a</sup> giornata con un peso finale di gr. 47. Il pelame era arruffato fin dal 40<sup>o</sup> giorno; al 42<sup>o</sup> l'animale è stato colpito da blefarite bilaterale, al 48<sup>o</sup> da xeroftalmia, al 52<sup>o</sup> da cheratomalacia dell'occhio destro.

In conclusione, quando l'avitaminosi *A* è complicata dalla contemporanea somministrazione di un eccesso di vitamine *B<sub>1</sub>* + *C* + *D*, il ratto albino giovane viene a morte piuttosto rapidamente, con segni oculari molto evidenti. Nel ratto così trattato è però possibile, nei primi 25 giorni, un certo accrescimento corporeo, a differenza dell'animale trattato con eccesso di sola vitamina *D*; evidentemente l'azione aggravante dell'eccesso di fattore *D* viene, in certo modo, attenuata dalla contemporanea somministrazione dell'eccesso di vitamina *B<sub>1</sub>*, che prolunga, sia pure di poco (di 22-23 giorni), la durata di sopravvivenza dell'animale carenzano di fattore *A*.

#### CONCLUSIONI GENERALI

Dalle indagini sperimentali su riferite risulta che la sindrome da avitaminosi *A* del ratto albino giovane è generalmente modificata, quando l'animale è posto nella condizione di contemporaneo ipervitaminismo per altri fattori. La modifica-zione consiste in una attenuazione della sintomatologia per contemporaneo apporto di aneurina in eccesso; mentre la somministrazione in eccesso di acido l-ascorbico, o di calciferolo, o di più vitamine insieme (fattori *B<sub>1</sub>* + *C*, oppure *B<sub>1</sub>* + *C* + *D*) aggrava, in maniera più o meno net-

ta, la sintomatologia e il decorso dell'avitaminosi *A*.

Abbiamo considerato come segni di aggravamento non solo l'andamento abnorme della curva ponderale degli animali e della loro durata di sopravvivenza, ma anche la comparsa e l'evoluzione ulteriore dei disturbi oculari. È noto che la xeroftalmia nei ratti carenzati di vitamina *A* non è un sintomo costante, come il difetto di sviluppo corporeo; la frequenza con cui si presenta la secchezza della congiuntiva e della cornea è assai varia: per OSBORNE e MENDEL [6] la proporzione è del 50-80 %; MITOLO [6] ha rinvenuto xeroftalmia in 6 ratti giovani su 9, tanto che egli sostiene essere il termine di «vitamina antixeroftalmica», assegnato al fattore *A*, non in tutti i casi appropriato. Questo sintomo si è verificato, nelle mie esperienze, in uno solo dei due ratti in avitaminosi *A*, mentre non è comparso nei due animali in avitaminosi *A* con contemporaneo ipervitaminismo *B*<sub>1</sub>. La xeroftalmia si è invece manifestata precocemente nei ratti posti in condizioni di avitaminosi *A* e contemporaneo ipervitaminismo *D*, ed è stata seguita da cheratomalacia ed infine da panoftalmite, talora con perdita totale dell'organo visivo, negli animali in avitaminosi *A* complicata da ipervitaminismo *C*, o *B*<sub>1</sub>+*C*, o *B*<sub>1</sub>+*C*+*D*. La durata di sopravvivenza dei ratti carenzati è abbreviata per contemporanea somministrazione di un eccesso di acido l-ascorbico, da solo o associato ad

eccesso di aneurina; ed è particolarmente abbreviata negli animali carenziati sottoposti simultaneamente ad una condizione di ipervitaminismo  $B_1 + C + D$ , o specialmente di ipervitaminismo  $D$ .

AUTORIASUNTO. — In ricerche sull'avitaminosi  $A$  sperimentale del ratto albino giovane l'A. ha visto che la sintomatologia risulta lievemente attenuata da una contemporanea somministrazione di aneurina, mentre è costantemente aggravata, in maniera più o meno spiccatà, da un contemporaneo stato di ipervitaminismo  $C$ , o  $D$ , o  $B_1 + C$ , o  $B_1 + C + D$ .

(Dall'Istituto di Fisiologia umana della R. Università di Bari  
Direttore: Prof. M. MITOLO).

#### LETTERATURA

- [1] MITOLO M., *Correlazioni intervitaminiche*. « Il Probl. aliment. », VII, 1936.
- [2] PRETSSLER K., *Vitamin A und Vitamin D Sinergismus oder Antagonismus?* Diss. Lipsia, 1937.
- [3] NELSON e JONES, CULHANE, cit. da MITOLO M., *Vitamine - Odierni aspetti del problema*. P. 186, Torino, 1937.
- [4] SOLJANIKOVA W. L., *Ueber die Beeinflussung des Vitamingehaltes in Blut und Geweben der Tiere durch Vitamin D*, « Biochimija », III, 164, 1938 (Rif. in « Ber. ü. d. ges. Phisiol. », CVII, 66).
- [5] OSBORNE e MENDEL, « Journ. of biol. Chem. », XXXVII, 557, 1919.
- [6] OSBORNE e MENDEL, MITOLO, cit. da MITOLO M., *Vitamine - Odierni aspetti del problema*. p. 78, Torino, 1937.

345225

