Biblioteca nazionale centrale di Roma

182 Bz. 54. 586 9. H. 206

Vol. XXX Gennaio - Aprile 1944 Num. 1-2

Bimestrale Spedizione in abbonamento postale

ARCHIVIO DI SCIENZE BIOLOGICHE

(ORGANO UFFICIALE DELLA SOCIETA ITALIANA DI BIOLOGIA SPERIMENTALE)

Fisiologia — Farmacologia — Patologia sperimentale

FONDATO DA

FILIPPO BOTTAZZI

PUBBLICATO DA

G. BERGAMI (Napoli) — G. QUAGLIARIELLO (Napoli) — S. VISCO (Roma).

25 NOV 1944

223 11

BOLOGNA -- LICINIO CAPPELLI -- EDITORE

ARCH. SC. BIOL. (Edizione di guerra) Quarto gruppo

Autorizzazione Ministero Cultura Popolare N. 544 del 17-1-44.

Biblioteca nazionale centrale di Roma

SOMMARIO

DI BELLA L. — Importanza della tiroide nell'azione biologica del carotene e dell'axerottolo . . . . . Pag. 1

CARDIN A. — Recettori di tensione nel diaframma . . . . . » 9

CEDRANGOLO F. — Sul meccanismo del trasporto dell'idrogeno dalla $COIH_2$ all'O_2 . . . . . » 23

BOERI E. — Effetti di una prolungata esposizione ad atmosfera ricca di anidride carbonica . . . . . » 39

CAPRARO V. e MILLA E. — Sul metabolismo dei corpi chetonici . . . . . » 53

NORME PER GLI AUTORI

1. - I lavori devono essere inviati alla Direzione dattilografati e corretti.
2. - Insieme col lavoro deve essere inviato un breve sunto redatto in italiano in francese in inglese e in tedesco.
3. - Per la bibliografia si prega di attenersi alle seguenti norme:
   a) La bibliografia, col relativo numero di riferimento, deve essere scritta alla fine del lavoro. b) I numeri di riferimento bibliografico nel testo devono essere scritti tra parentesi. c) Le citazioni devono essere fatte nel seguente ordine: 1° Nome dell'Autore. - 2° Titolo del giornale abbreviato. - 3° Anno. - 4° Volume (in numero arabo, sottolineato). - 5° Pagina.
4. - Il numero di chiamata nel testo di eventuali note a piè di pagina deve essere scritto in alto piccolo e con una parentesi di chiusura.
5. - Per i numeri decimali adoperare virgole e mai punti, così nel testo come nelle tabelle.
6. - Adoperare sempre le seguenti abbreviazioni:

chilogrammo	= kg	metro	= m	centim. quadr.	= cmq	minuto secondo	= sec
ettogrammo	= hg	decimetro	= dm	millim. quadr.	= mmq	milles. di sec.	= σ
grammo	= g	centimetro	= cm	minuti d'arco	= ′	per cento	= %
decigrammo	= dg	millimetro	= mm	secondi d'arco	= ″	per mille	= ‰
centigrammo	= cg	micron	= μ	litro	= l	normale	= N
milligrammo	= mg	millimicron	= mμ	centimet. cubo	= cc	decimo norm.	= 0,1N
millesimo di mg	= γ	metro quadr.	= mq	ora	= h	ph, Ph ecc.	= pH
				minuto primo	= min		

(tutti questi segni sempre senza punto)

7. - Le formule chimiche devono essere scritte con gli indici in basso. Es. $CaCl_2$

Sono concessi 25 estratti gratuiti — Richiesta minima di estratti N. 25

Direzione: NAPOLI — S. Andrea delle Dame, 21

Amministrazione: CASA EDITRICE CAPPELLI — BOLOGNA

Abbonamento per ogni volume: ITALIA L. 100. — ESTERO L. 150

Biblioteca nazionale centrale di Roma

IMPORTANZA DELLA TIROIDE NELL'AZIONE BIOLOGICA DEL CAROTENE E DELL'AXEROTTOLO.

Di Luigi di Bella.

(Dall'Istituto di Fisiologia umana della R. Università di Modena, diretto dal Prof. A. Aggazzotti).

(Pervenuto in Redazione il 24 maggio 1943).



In un precedente (2) lavoro abbiamo studiato le variazioni della glicemia sotto l'influenza del carotene e della vit. A, in animali di specie diversa, ed abbiamo visto come esista un certo parallelismo fra potere di trasformazione del carotene in vit. A e potere ipoglicemizzante del carotene e della vit. A. Malgrado possibili obiezioni, discusse nel lavoro, il risultato starebbe in favore del modo di vedere secondo il quale il carotene esplichi la sua azione ipoglicemizzante previa sua trasformazione in vit. A.

È noto come questa trasformazione non avvenga più dopo asportazione della tiroide (6, 8)). Ne consegue da questo fatto che dopo la tiroidectomia il carotene, che non può più subire la trasformazione in vit. A, non dovrebbe fare abbassare la glicemia. E poichè l'animale che nel lavoro precedente ha presentato il più cospicuo abbassamento della glicemia con carotene è stato il ratto, il quale d'altra parte, sec. Ahmad e Malik (1), avrebbe il massimo potere di trasformazione del carotene in vit. A, così abbiamo scelto il ratto come animale da esperimento; in esso avrebbero dovuto aversi le massime variazioni della glicemia con carotene prima e dopo la tiroidectomia.

Tecnica e risultati sperimentali.

Abbiamo lavorato su 17 ratti giovani, d'ambo i sessi, nati e cresciuti in Laboratorio, del peso da 78 a 144 g, alimentati a dieta completa (latte fresco, pane e verdura). La tiroidectomia si eseguì in anestesia eterea con le particolarità descritte in un precedente la-

182178

Biblioteca nazionale centrale di Roma

voro (3). Due soli ratti ci sono morti (nn. 2 e 10) all'8° giorno dall'intervento. A distanza di 8, 16 e 24 giorni dalla tiroidectomia si iniettò, in 3 gruppi nei quali li avevamo divisi, il β-carotene e la vit. A, in soluzione oleosa, nella giugulare o in qualche affluente di essa. I prelievi di sangue per la glicemia si eseguirono dalla carotide, secondo una tecnica precedentemente descritta (2), prima e a distanza di 30, 60, 90 e 120 min. di distanza dall'iniezione di carotene o di vit. A. Lo scoprimento della carotide, nell'animale legato al tavolo di contenzione, si attuò in anestesia eterea ed i prelievi di sangue per le glicemie si cominciarono a fare ad animale sveglio. Per ovviare all'ipotermia si riscaldarono gli animali dall'alto con lampadine elettriche durante l'esperimento. Spesso si misurò la temperatura rettale, per poter seguire le oscillazioni termiche. Le quantità di carotene o di vit. A iniettate furono di $3{,}33.10^{-4}$ cc per g di peso di animale a digiuno da 5 ore. Del carotene si impiegò una soluzione al 3 ‰ e di vit. A (Vogan) una soluzione corrispondente biologicamente ad una soluzione al 6 ‰ di β-carotene. La quantità di β-carotene somministrata fu quindi di 3 γ per g di peso, e siccome il peso fu in media di ca. 110 g nei nostri ratti così si iniettarono ca. 330 γ, quantità cioè più di 100 volte superiore a quella minima quotidiana necessaria (7); di vit. A si somministrò quindi una quantità più di 200 volte superiore a quella necessaria.

Riportiamo nella seguente tabella i risultati degli esperimenti eseguiti, omettendo quelli in cui l'animale venne a morte subito dopo l'iniezione per sopravvenuta embolia:

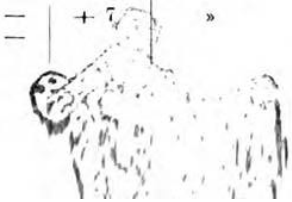
Dai dati della tabella risulta chiaramente:

1) che il β-carotene, il quale determina dopo 120 min. dall'iniezione un imponente abbassamento della glicemia (del 53 e 70 %) nei primi 8 giorni dalla tiroidectomia, provoca invece un aumento altrettanto imponente della glicemia a 16 (aumento del 65 e del 147 %) rispettivamente 24 giorni di distanza dalla tiroidectomia (aumento del 69 e del 114 %). L'azione cioè del carotene sulla glicemia nei primi 8 giorni dalla tiroidectomia è diametralmente opposta a quella che si ha a 16 e 24 giorni di distanza;

2) la vit. A nei ratti stiroidati da 8 giorni abbassa dopo 120 min. dall'iniezione la glicemia del 22 e del 27 %, mentre nei ratti stiroidati da 16 a 24 giorni determina un aumento anche notevole, ovvero anche una diminuzione, inferiore però a quella che si ha nel ratto stiroidato da 8 giorni;

TABELLA.

N.° ratto	Sesso	Peso gr	Sostanza iniettata cc	Giorni intercorsi dalla tiroidectomia	Glicemia (mg %) prima	dopo 30′	dopo 60′	dopo 90′	dopo 120′	Variazioni % litri	Osservazioni
6	♂	84	0,28 carotene 3 ‰	8 gg	183 *32*	196 *33,5*	203 *32,3*	172 *30,5*	85 *33*	— 53	Muore per progressiva rarefazione del respiro.
9	♀	117	0,39 » »	» »	124 *32,8*	126 *32*	137 *33,5*	107 *33,5*	37 *32,7*	— 70	Id.
5	♂	125	0,42 » »	16 »	117 *31,8*	158 *32*	196 *34*	189 *34,5*	193 *34,5*	+ 65	Sta bene.
11	♂	109	0,36 » »	» »	107 *33,5*	182 *36*	216 *36,5*	251 *36,5*	265 *36,5*	+ 147	» »
4	♂	139	0,46 » »	24 »	135 *33,5*	252 *35*	251 *34,5*	302 *36,3*	289 *36,3*	+ 114	» »
16	♂	112	0,37 » »	» »	158 *33,5*	170 *34,8*	194 *34,9*	222 *35,5*	267 *35*	+ 69	» »
8	♀	113	0,35 Vit. A 6 ‰	8 »	221 *32*	248 *35,2*	252 *35,2*	240 *35,8*	160 *36,3*	— 27	Muore renza presentare sintomi particolari.
13	♀	124	0,41 » »	» »	163 *36*	185 *35,5*	168 *35,5*	129 *35,4*	127 *34,5*	— 22	Sta bene.
3	♂	128	0,34 » »	16 »	190 *34*	312 —	— —	— —	— —	+ 64	Muore per arresto del respiro.
7	♀	104	0,35 » »	» »	291 *36,5*	294 *36,5*	292 *33,5*	309 *34,5*	300 *34,5*	+ 3	Sta bene.
14	♀	97	0,32 » »	24 »	101 *34*	138 *32,6*	153 *33*	145 *32,5*	82 *31,8*	— 18	Muore senza sintomi particolari.
17	♂	133	0,45 » »	» »	180 *34,4*	275 *34,5*	293 *35,3*	336 *35,4*	291 *35,8*	+ 60	Sa bene.
1	♀	88	—	16 »	142 *32,5*	156 *34,6*	153 *34,5*	— —	— —	+ 8	Muore.
15	♀	84	—	» »	175 *34,5*	222 *32,5*	210 *32*	188 *28,5*	— —	+ 7	»



Biblioteca nazionale centrale di Roma

3) dei ratti trattati con carotene sono morti solo quelli stiroidati 8 giorni prima, mentre quelli stiroidati 16 e 24 giorni prima hanno resistito all'iniezione rimanendo in ottime condizioni. La resistenza alla vit. A è stata all'incirca uguale nei ratti stiroidati a diverso intervallo di tempo. Tuttavia, come abbiamo visto nel lavoro precedente, mentre nei ratti normali alla spiccatissima ipoglicemia si accompagnò un'altissima mortalità, nei ratti stiroidati quest'ultima è stata considerevolmente minore e si è avuta anche indipendentemente da iniezioni di sorta.

Considerazioni e conclusioni.

Come abbiamo visto il comportamento dei ratti differisce sensibilmente in rapporto al tempo intercorrente fra la tiroidectomia e l'iniezione di carotene o di vit. A. Le differenze riguardano la glicemia e la resistenza al carotene o alla vit. A.

I ratti stiroidati da 16 e 24 giorni si comportano fra loro ugualmente ed entrambi in maniera perfettamente opposta, per quanto riguarda glicemia, resistenza al carotene ed alla vit. A e sintomatologia dopo l'iniezione, ai ratti normali. I ratti stiroidati da 8 giorni reagiscono per certi aspetti come quelli normali, per altri come quelli stiroidati da 16 e 24 giorni. Così in essi dopo iniezione di carotene o di vit. A la glicemia s'innalza in un primo tempo, come in alcuni ratti normali. In questi la glicemia si abbassa alla fine dell'esperimento raggiungendo valori bassissimi, quali invece non si sono osservati nei ratti stiroidati da 8 giorni. La mortalità è all'incirca tanto alta nei ratti normali quanto in quelli stiroidati da 8 giorni, nei primi tuttavia, soprattutto con vit. A, è più precoce e la sintomatologia più tumultuosa.

La reazione dei ratti stiroidati da 16 e 24 giorni alla vit. A ed al carotene, è differente da quella dei ratti normali. La differenza non può rapportarsi che alla tiroidectomia. E se i ratti stiroidati da 8 giorni si comportano per certi aspetti come quelli normali per altri invece come quelli stiroidati da 16 e 24 giorni, ciò è molto probabilmente dovuto al fatto che delle riserve ancora abbastanza cospicue di ormone tiroideo esistono nell'organismo, ma sono minori di quelle esistenti nel ratto normale e maggiori di quelle dei ratti stiroidati 16 e 24 giorni prima.

Nel ratto normale l'aumento iniziale della glicemia con vit. A o

Biblioteca nazionale centrale di Roma

non c'è stato o è stato molto lieve e transitorio, contrariamente al ratto stiroidato da 8 giorni. Ciò indicherebbe che la tiroide interviene precocemente dopo l'iniezione di vit. A. Abbiamo visto inoltre che la vit. A o il carotene nei ratti stiroidati da 8 giorni riescono ancora ad abbassare sensibilmente la glicemia, in misura tuttavia minore che nei ratti normali. La glicemia poi viene addirittura ad aumentare, anche considerevolmente, invece di diminuire, nei ratti stiroidati da 16 e 24 giorni, nei quali le riserve di ormone tiroideo debbono essere ancora inferiori a quelle che si hanno nei ratti stiroidati da 8 giorni. L'azione tossica infine del carotene e della vit. A procede nel seguente ordine: Ratti stiroidati 16 e 24 giorni prima < ratti stiroidati 8 giorni prima < ratti normali.

Per spiegare tutti questi fatti bisogna ammettere che *per esplctare la loro azione tossica e quella sulla glicemia il carotene e la vit. A necessitano di determinate quantità di ormone tiroideo*, senza del quale il carotene e la vit. A fanno aumentare piuttosto che abbassare la glicemia.

Ciò potrebbe spiegare la ragione per cui in parecchi degli animali, normali considerati nel lavoro precedente (2) i risultati non siano stati netti: l'azione del carotene e della vit. A in essi potrebbe paragonarsi a quella che si ha nei ratti stiroidati a diversa distanza di tempo e nei quali l'azione ipoglicemizzante data da quella frazione che agisce in presenza dell'ormone tiroideo è parzialmente neutralizzata (abbassamento della glicemia), o perfettamente equilibrata (nessuna apprezzabile variazione della glicemia), o addirittura sopraffatta (iperglicemia) dall'azione iperglicemizzante di quella frazione che agisce da sola, in assenza dell'ormone tiroideo. La reazione glicemica degli animali al carotene e alla vit. A sarebbe nient'altro che la risultante di quste due azioni divergenti.

Negli animali nei quali il potere di trasformare il carotene in vit. A. è poco sviluppato e nei quali, abbiamo visto (2), il potere di abbassare la glicemia è meno spiccato sia per il carotene come per la vit. A, questi non possono esplicare tale loro azione perchè manca o è deficiente la quantità necessaria di ormone tiroideo, al quale spetta un'importanza notevole nella trasformazione del carotene in vit. A.

Il meccanismo pr cui l'ormone tiroideo *condiziona* l'abbassamento della glicemia negli animali normali potrebbe dipendere da una modificazione chimica, e quindi dall'azione biologica, del carotene e della vit. A, il che non è in contraddizione con i risultati in vitro (4), op-

Biblioteca nazionale centrale di Roma

pure da un accoppiamento in maniera ignota di esso col carotene o con la vit. A, con la risultante di un composto attivo così sul substrato.

Il carotene abbiamo visto che abbassa di più che la vit. A la glicemia nei ratti stiroidati da 8 giorni, mentre l'aumenta con maggior costanza e più intensamente nei ratti stiroidati 16 e 24 giorni prima. Può quindi affermarsi che il carotene nei ratti stiroidati si dimostra più attivo sulla glicemia che non la vit. A. Da questo risultato potrebbe dedursi che il carotene, almeno per quanto riguarda l'azione sulla glicemia, agirebbe come tale nell'organismo, senza previa trasformazione in vit. A, della quale d'altra parte non sarebbe da escludersi teoricamente e sperimentalmente una trasformazione in carotene (5, 8). A chiarimento di questo fenomeno altre ipotesi potrebbero ancora addursi: che la vit. A originantesi dal carotene è più attiva subito dopo la sua origine che non in prosieguo di tempo (tautometria? stereoisomeria?); che la trasformazione del carotene in vit. A, la quale avviene soprattutto nella cellula epatica per opinione concorde e diffusa sia legata ad un contemporaneo aumento della glicogenesi e diminuzione della glicogenolisi. Non sappiamo quanta attendibilità possano avere ciascuna di queste ipotesi, che restano per ora solo tali.

Nel ratto stiroidato da 8 giorni il carotene o la vit. A iniettati in circolo trovandosi in presenza di scarse quantità di ormone tiroideo e non potendo d'altra parte questo aumentare per mancanza della ghiandola che lo secerne, manifestano in un primo tempo la loro azione propria iperglicemizzante, la quale in un secondo tempo viene sopraffatta dall'altra inversa, venendo probabilmente a migrare ed a fissarsi tutte le riserve di ormone tiroideo ancora esistenti nell'organismo nel fegato, dove pure, è noto, migrano e si fissano, le massime quantità di carotene e di vit. A, e dove infine deve liberarsi il glucoso dal glicogeno depositato, per aversi l'aumento della glicemia, e viceversa deve depositarsi il glicogeno a spese del glucoso circolante, per aversi un'ipoglicemia. L'azione ipoglicemizzante è meno spiccata che nei ratti normali, perchè minore è la quantità di ormone tiroideo, che *condiziona* l'attività del carotene e della vit. A; il livello glicemico raggiunto infatti alla fine dei 120 min. d'esperimento rimane sempre superiore a quello osservato nei ratti normali.

L'ipoglicemia da carotene e vit. A nel ratto normale è molto probabilmente dovuta ad aumentata glicogenesi epatica e muscolare.

È altresì noto che l'ormone tiroideo aumenta la glicogenolisi epatica e così pure l'ormone tireotropo.

Biblioteca nazionale centrale di Roma

La vit. A ed il carotene nei ratti stiroidati da 16 e 24 giorni aumentano la glicemia, probabilmente anch'essi per accresciuta glicogenolisi epatica. Si assisterebbe ad un fenomeno per cui due sostanze (ormone tiroideo, vit. A o carotene) aventi da sole una funzione biologica rivolta in un medesimo senso ne esplicano invece una diametralmente opposta ove agiscano contemporaneamente. Non mancano esempi di tal genere in biologia.

RIASSUNTO.

Nei ratti stiroidati da 8 giorni il carotene e la vit. A abbassano, previo innalzamento iniziale, la glicemia, mentre l'aumentano nei ratti stiroidati 16 e 24 gg. prima. Ne risulta l'indispensabilità dell'ormone tiroideo perchè il carotene e la vit. A facciano abbassare la glicemia, che invece s'innalzerebbe in mancanza di esso. Si affacciano delle ipotesi per spiegare la maggiore attività del carotene ed il meccanismo d'azione dell'ormone tiroideo.

ZUSAMMENFASSUNG.

Karotin und Vit. A sinken Blutzucker, nach anfänglichen Steigerung, bei acht Tage thyreoidektomisierten Ratten; sie steigern im Gegenteil Blutzucker bei 16-und 24 Tage thyreoidektomisierten Ratten. Es erfolgt die Unerlässigkeit Schilddrüsenhormons zur Blutzuckersenkung nach Verschaffung von Karotin und Vit. A.-Man bringt manche Hypothese hervor zur Erklärung grösserer Wirkung Karotins und A-Vitamins und Leistungmechanismus Schilddrüsenhormons.

SUMMARY.

In rats, which had been thyreoidectomized since 8 days, carothene and vit. A produce blood-sugar diminution, while in rats, which had been thyreoidectomized since 16 and 24 days they produce blood-sugar rise. It is inferred therefore that thyroid hormon is indispensable for carotene and vit. A diminishing blood-sugar, which would on the contrary rise if thyroid hormon failed. Man advances some hypothesis to clear out the greater activity of carothene and the mechanism wherefore thyroid hormon acts.

RÉSUMÉ.

Dans les rats thyreoïdectomisés depuis 8 jours le carothène et la vit. A abaissent, après l'avoir augmentée, la glycémie, tandis qu'ils la font augmenter dans les rats thyréoïdectomisés depuis 16 et 24 jours. Il en suit que l'hormone de la thyroïde est indispensable pour que le carothène et la vit A puissent faire abaisser la glycémie, laquelle au contraire augmenterait si l'hormone manquait. On discute des hypothèses pour éclaircir la plus grande activité du carothène et le mécanisme par lequel agit l'hormone thyroïdien.

Biblioteca nazionale centrale di Roma

BIBLIOGRAFIA.

(1) Ahmad B. and Malik K. S. - *Ind. J. med. Res.*, 1933, **20**, 1033-8.
(2) Di Bella L. - Questo *Archivio*, 1943, ..., ...-....
(3) Idem - *Ibidem*, 1940, **26**, 469-92.
(4) Euler H. v. u. Klussmann E. - *Zeit. physiol. Chem.*, 1932, **213**, 21-34.
(5) Fasold H. u. Peters H. - *Zeit. exp. Med.*, 1933, **92**, 57-62.
(6) Fellenberg Th. v. u. Grüter F. - *Biochem. Zeit.*, 1932, **242**, 42-63.
(7) Kuhn R. u. Brockmann H. - *Zeit. physiol. Chem.*, 1933, **221**, 129-36.
(8) Schneider E. u. Widmann E. - *Klin. Wschr.*, 1934, **13**, 1497.