



C. ARULLANI

SOSTANZE INSULINO-SIMILI DI
ORIGINE VEGETALE.

Estratto da
IL PROBLEMA ALIMENTARE
Anno III (Serie II) Fasc. III

ROMA - DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
Via della Pace, 35 Telefono 51-311



C. ARULLANI



SOSTANZE INSULINO-SIMILI DI ORIGINE VEGETALE

La scoperta dell'insulina ha segnato l'inizio di un nuovo ciclo di ricerche intorno all'esistenza in natura di principi ad azione ipoglicemizzante. Infatti le celebri esperienze dalle quali scaturì l'identificazione dell'incroto ipoglicemizzante di origine pancreatica, se da un lato chiarirono i principali problemi inerenti alla fisiopatologia del metabolismo glicidico nell'uomo, d'altro lato dischiusero la via ad un capitolo forse non meno interessante e più ampio: quello della esistenza della distribuzione e della natura di principi dotati di azione ipoglicemizzante, destinati a regolare il metabolismo dei carboidrati non solo negli animali ma in tutti gli organismi viventi.

Tuttavia se la scoperta dell'insulina rappresenta un qualche cosa di definitivo, in quanto ha condotto alla identificazione di una sostanza le cui modalità d'azione fisiologica, nei confronti del metabolismo dei carboidrati, sono ben note e ben definite, al contrario le ricerche intorno agli « insulinoidi » appaiono ancora oggi incerte, incomplete e contrastanti ed i risultati che da esse

è dato desumere possono essere assunti soltanto come indici della probabile esistenza in natura di altri principi, capaci di influire sui processi metabolici degli zuccheri con meccanismo per alcuni aspetti analogo a quello dell'insulina.

Punto di partenza alla ricerca di sostanze ad azione ipoglicemizzante nel mondo vegetale è stata l'ipotesi di COLLIP (1923) il quale si è ispirato al concetto che in ogni organismo capace di metabolizzare gli idrati di carbonio è necessaria la presenza di un principio insulino-simile.

Così inteso tale problema assume una vastità ed una portata ben più grandi, poichè dal campo limitato della utilizzazione dei glicidi nell'uomo e negli animali, si trasferisce in quello della interpretazione di fenomeni biologici essenziali per lo sviluppo delle piante e di conseguenza per la creazione dei depositi nutritivi fondamentali per l'intera vita animale.

Come abbiamo accennato, gli studi concernenti tali sostanze ad azione ipoglicemizzante

sono ancora ai primi inizi; onde sarebbe impossibile voler formulare una esatta classificazione di quanto è stato finora osservato.

Possiamo soltanto limitarci a segnalare alcuni gruppi di sostanze insulino-simili finora indagate: tali sono in primo luogo le « glicochinine », così dette secondo la denominazione proposta da COLLIP, nelle quali debbono essere compresi i principi attivi ottenuti dai diversi lieviti, da numerosissimi vegetali, come pure probabilmente quelli estratti da culture batteriche; rientrano quindi in questo gruppo, come meglio vedremo in seguito, anche le « fitochinine » di CONDORELLI, l'insulinoide di BOIVIN, e infine la « mirtillina » di MARK e WAGNER.

In un secondo gruppo figurano invece la vitamina B e la vitamina C, le quali alla luce di recenti indagini avrebbero dimostrato di possedere una apprezzabile influenza sul metabolismo glicidico o addirittura, secondo alcuni, una specifica attività insulino-simile.

Quali siano i rapporti tra questi gruppi di sostanze, « glicochinine » da un lato, vitamine B e C dall'altro, è, come vedremo, ancora prematuro voler precisare.

Il materiale bibliografico concernente le suddette ricerche non farà che confermarci quanto azzardato sarebbe oggi ogni tentativo di trarre conclusioni e classificazioni da esperimenti ancor troppo discordanti nella tecnica e nei risultati.

Spetta a COLLIP [1] il merito di avere intuito la esistenza di sostanze insulino-simili nei vegetali, e di averne per primo dimostrata sperimentalmente l'esistenza, impiegando nelle proprie esperienze estratti ottenuti dal lievito di birra e di pane.

La tecnica di preparazione degli estratti di lievito consigliata dal COLLIP consisteva nelle seguenti manipolazioni: 1) triturazione prolungata con acetone, filtrazione e concentrazione in aria calda, previa o meno congelazione con anidride carbonica; oppure, purificazione dell'estratto concentrato con il metodo impiegato per l'insulina; 2) disidratazione con alcole e acetone, disseccamento all'aria, polverizzazione ed estrazione con acqua calda; 3) congelazione con anidride carbonica ed estrazione con acqua calda (con o senza purificazione parziale con alcole e acetone); 4) estrazione con alcole caldo o filtrazione e concentrazione in corrente d'aria.

Operando in tal modo COLLIP ottenne estratti ad azione ipoglicemizzante negli animali: tale

azione egli attribuì ad un principio ormonale che denominò « glicochinina ».

In successive esperienze quest'A. otteneva l'estrazione di sostanze ad azione insulino-simile da varie graminacee, dal lievito di birra e di pane, dalle patate, dalle carote, dai sedani, dalla lattuga, dai germogli di grano, dalle fave verdi, dalle barbabietole, dalle cipolle, ecc.

La tecnica iniziale venne in seguito modificata nel modo seguente: congelazione del tessuto vegetale fresco con anidride carbonica; triturazione; trattamento prolungato con alcole a 95°; estrazione con acqua calda; filtrazione e concentrazione in corrente d'aria calda.

Sorvolando sui ripetuti insuccessi iniziali, dovuti alla tossicità degli estratti, e sulle successive variazioni apportate alla tecnica di allestimento degli estratti, ci limiteremo a ricordare che i risultati delle esperienze di COLLIP misero in evidenza: 1) la diffusione nel regno vegetale di principi ad azione ipoglicemizzante; 2) l'esistenza di varianti nelle modalità e nella intensità d'azione degli estratti ottenuti dai diversi vegetali; 3) il frequente riscontro di una transitoria fase iperglicemizzante, che precede la reazione ipoglicemica; 4) la mancanza di differenze rilevanti tra estratti ottenuti dai lieviti ed estratti ottenuti dai vegetali; 5) la possibilità di mantenere a lungo in vita, con iniezioni di tali estratti, il cane sparcreatizzato; 6) la possibilità di conservare l'influenza ipoglicemizzante attraverso passaggi di sangue in serie.

Alle osservazioni di COLLIP fecero eco consensi e contestazioni da parte di numerosi altri ricercatori.

Applicando il procedimento della precipitazione frazionata con alcole, HUTCHINSON, SMITH e WINTER [2] isolarono dal lievito di birra, dalle foglie di lattuga, dalle cipolle, ecc., una sostanza paragonabile per modalità d'azione ipoglicemizzante alla glicochinina di COLLIP.

Conferma all'esistenza di principi insulino-simili nel lievito ed in vari vegetali diedero altresì le ricerche di SHIKIMANI [3], di WINTER e SMITH [4], di FUNK e CORBITT [5]; come pure quelle di DUBIN e CORBITT [6], i quali ritennero che l'influenza ipoglicemizzante esplicita in alcuni casi da determinati estratti vegetali fosse dovuta a prodotti dei processi di manipolazione. Essi si opposero pertanto alla concezione che considerava le glicochinine come preformate nei tessuti vegetali e che attribuiva loro il significato

di entità biologiche e più precisamente quello di veri ormoni vegetali.

Ancora nello stesso anno BEST e SCOTT [7], applicando il metodo di estrazione alcolica dell'insulina, resero noto di aver ottenuto estratti ad azione insulino-simile dal riso, dal frumento, dalle patate, dalle carote, dai sedani; tali piante sono in genere capaci di un rapido accrescimento e sono provviste di notevoli quantità di amido, indice di vivace metabolismo degli idrati di carbonio.

GLASER e WITTNER [8] con indagini orientate alla ricerca di fermenti vegetali hanno ricavato estratti ad azione ipoglicemizzante dai ravanelli, dai funghi, ecc.; in tali osservazioni l'influenza sulla glicemia era tanto più marcata quanto più elevato era il grado di purezza dei fermenti ottenuti.

Ulteriori analoghe ricerche su vegetali vari, confermandi la esistenza e la diffusione in natura di sostanze del tipo delle glicochinine, troviamo ancora nei lavori di FISCHER e MC KINLEY [9], di EISLER e PORTHEIM [10], di EPPINGER, MARK e WAGNER [11].

Ripetendo le esperienze di COLLIP intorno alla trasmissione passiva, MAURIAC e AUBERTIN [12] sono giunti alla conclusione che l'iniezione in animali normali di sangue defibrinato di animali morti in seguito ad un protratto trattamento con glicochinina non produce mai abbassamenti della glicemia; tali esperienze starebbero a dimostrare che la cosiddetta glicochina è sostanza non paragonabile per modalità d'azione biologica all'ormone insulare del pancreas.

ALZONA e ORLANDI [13], iniettando un estratto di lievito di birra endovena in conigli normali, riscontrarono un sensibile abbassamento della curva glicemica.

Da tessuti embrionali di natura vegetale ŠIL [14] ottenne un estratto insulino-simile, avente la proprietà di abbassare il tasso glicemico in animali normali.

Secondo VAN DEN BERGH [15] la reazione ipoglicemica provocata dal lievito di pane e di birra e dagli estratti di cipolla sarebbe preceduta da un transitorio aumento della glicemia; nei conigli sotto l'azione di tali estratti il fegato, a distanza di 24 ore, si dimostrerebbe privo di glicogeno.

MARK e WAGNER [16] hanno denominato « mirtillina » il principio ipoglicemizzante riscontrato in estratti di mirtillo, da essi isolato

sotto forma di un corpo amorfo, di colore grigio-brunastro.

CONDORELLI [17, 18] ha ricavato da alcune graminacee (orzo, avena, frumento, *poa pratensis*) una sostanza la quale dimostra di comportarsi di fronte alle caratteristiche reazioni biochimiche con i caratteri di un polipeptide. Tale estratto, iniettato in un coniglio normale dopo 24 ore di digiuno, determina una diminuzione modica della glicemia, il cui minimo viene raggiunto 2 ore dopo l'iniezione; l'iperglicemia adrenalinica, così come quella da puntura del IV ventricolo, nel coniglio normale a digiuno non subisce modificazioni sotto l'influenza del principio vegetale; la curva glicemica da iniezione di glucosio è invece anch'essa abbassata. Nell'uomo normale la sostanza in questione determina una diminuzione non costante della glicemia, senza però che si raggiunga mai un vero stato ipoglicemico. Nel diabete pancreatico sperimentale si realizza un evidente miglioramento della utilizzazione dei carboidrati. Nel diabete pancreatico umano l'estratto vegetale provoca un rapido abbassamento dei valori glicemici, che raggiunge il massimo dopo circa 6-8 ore e si esaurisce nel corso di 12-24 ore.

Alla sostanza così ottenuta, differenziata dalla glicochinina di COLLIP in base al caratteristico comportamento su descritto, CONDORELLI ha dato il nome di « fitochinina ».

La fitochinina è ottenuta mediante rapida immersione dei tessuti vegetali in acqua bollente; infusione per vari giorni in alcole a 80°; concentrazione nel vuoto a temperatura sotto i 30°; centrifugazione; estrazione con etere in imbuto separatore fino ad ottenere un liquido limpido di colore giallo bruno; precipitazione con alcole assoluto; centrifugazione e lavaggio del precipitato in alcole; ridissoluzione in acqua saturata con etere.

Come si è detto la fitochinina presenta il comportamento chimico dei polipeptidi; si può escludere entrino nella sua costituzione il triptofano, la tirosina ed altri gruppi aromatici; la positività della reazione del biuretto fa pensare che il polipeptide in questione non sia più semplice di un tripeptide.

L'azione biologica della fitochinina esclude, anche per quantità cospicue, ogni influenza tossica sulla funzionalità circolatoria e respiratoria, nonché sulla termoregolazione nel coniglio.

Oltre all'azione sopra descritta, esplicitantesi nelle diverse forme dell'iperglicemia sperimen-

tale e patologica, CONDORELLI attribuisce alla fitochinina una benefica influenza terapeutica nel diabete umano; tale efficacia, constatata soltanto in casi lievi o di media gravità, si manifesterebbe sullo stato generale del malato, sull'astenia muscolare, sulla cefalea, ed in genere su tutti i disturbi accessori del diabete, come pure su alcune complicazioni di esso. La sospensione della somministrazione del principio attivo, a differenza di quanto accade con l'insulina, non sarebbe seguita da rapida ricomparsa della glicosuria e della acidosi. L'azione della fitochinina sul diabetico sembra in conclusione potersi paragonare a quella di un catalizzatore.

Le ricerche sperimentali di MARX e ALDER [19], di DUBIN e CORBITT [20], di KAUFMANN [21], di VON EULER [22] hanno portato conferma all'esistenza di principi insulino-simili nei lieviti e in vegetali diversi (fagioli, piselli, lenticchie, avena, grano, orzo, sedani, spinaci, cavoli, ecc.).

SIMOLA [23] credette poter affermare l'analogia della glicochinina con derivati guanidinici.

Studiando le proprietà della « mirtillina » ALLEN [24, 25] si ritenne autorizzato a differenziarla dalle glicochinine.

BICKEL e NIGMAN [26] notarono che anche la ingestione orale di lievito di birra secco era sufficiente a provocare abbassamenti del tasso glicemico.

Con tecnica analoga a quella impiegata da CONDORELLI, evitando però il trattamento con acqua bollente e filtrando l'estratto finale attraverso candela di Berkfeld, SAMMARTINO [27] ottenne estratti attivi dalla *poa pratensis*, dalla *spinacia oleracea*, dal *cichorium endivia*, dalla *beta vulgaris*. Tali estratti si dimostrarono capaci di determinare un abbassamento modico e non costante della glicemia, senza rapporto diretto tra quantità dell'estratto ed intensità della reazione ipoglicemizzante; e nel diabete umano condussero ad una diminuzione della glicosuria, ma non della chetonuria. La modalità d'azione ipoglicemizzante degli estratti indusse SAMMARTINO ad attribuirne l'attività al contenuto in vitamine.

Iniettando endovena negli animali un decotto ottenuto dalle bucce di fagioli disseccati (*phaseolus vulgaris*) KAUFMANN [28] osservò abbassamento dell'iperglicemia adrenalinica; i risultati ottenuti con questo decotto nei diabetici furono incostanti; lo stesso A. con un estratto fluido commerciale di fagiolo vide nei conigli ab-

bassarsi la glicemia per la durata di 6 ore senza che insorgessero fenomeni tossici.

A risultati analoghi sono giunti con ricerche sugli animali GIESNER e SIEBERT [29]; così pure GOHR e HILGENBERG [30] poterono confermare l'abbassamento della curva iperglicemica adrenalinica e di quella da carico sotto l'azione dell'estratto fluido di fagiolo.

Applicando a lieviti di diversa provenienza i metodi di estrazione dell'insulina BOVIN [31] ha confermato le note proprietà di tali estratti; ma ha altresì dato dimostrazione sperimentale che il principio attivo, da lui denominato « insulinoide », è nettamente differenziabile per proprietà chimiche sia dall'insulina sia dalla « decametileneguanidina », derivato guanidinico analogo alla sintalina.

In armonia con le conclusioni sopracitate di BICKEL e NIGMAN, anche COSTA [32, 33] riesce a dimostrare che il lievito di birra secco introdotto per via orale agisce in senso ipoglicemizzante.

JANOT e LAURIN [34, 35] confermano le proprietà insulino-simili degli estratti di cipolla, mentre BEST, JEPHCOTT e SCOTT [36] giungono con analoga tecnica a risultati negativi.

L'estratto fluido di fagioli sperimentato da HARLEB [37] nell'uomo sano non ha indotto alcuna modificazione della glicemia a digiuno e dopo carico; in malati di diabete lieve è comparso un abbassamento incostante della glicemia; solo in una piccola parte di casi (2 su 8) si è avuto diminuzione della iperglicemia alimentare, senza insorgenza di fenomeni tossici.

Estratti attivi di cipolle e di aglio sono stati ottenuti da LALAND e HAVREVOLD [38]; dall'aglio in particolare questi AA. hanno estratto un composto avente caratteri di alcaloide, privo di solfo, il quale acquista potere ipoglicemizzante solo quando venga associato ai solfuri di cui è ricco l'aglio.

BINET, FABRE e BARGETON [39] affermano che non sono necessari metodi di estrazione complessi, potendosi ottenere prodotti ipoglicemizzanti attraverso semplice estrazione con acqua bollente o anche fredda.

MAEHARA [40] con il lievito e RYCHLIK [41] con le barbabietole giungono anch'essi a risultati positivi.

Da estratti di carote FRANK, MALKZYNSKI, GIEFOZ e ONYSYMOV [42] hanno potuto isolare un composto giallo-amorfo, capace di un'azione ipoglicemizzante negli animali e nell'uomo.

SERIO [43], studiando l'azione dell'estratto torrefatto e polverato di lupino, osserva nel coniglio e nell'uomo sano e diabetico un netto abbassamento della glicemia, indipendente dalla quantità dell'estratto impiegato. Anche con un decotto di semi di canape questo A. ottiene diminuzione della glicemia, senza però che abbiano a verificarsi i fenomeni tossici provocati dal lupino. Il decotto e la radice di canape, trattati con la tecnica di CONDORELLI per la fitochinina, danno abbassamento della glicemia nel sano, non nel diabetico. Il decotto della radice di orzo si dimostra meno attivo nei confronti della radice di canape.

Dopo somministrazione di un estratto di secreteina ottenuto dagli spinaci, BEGGI e DETTORI [44] osservano nei diabetici abbassamento della curva glicemica dopo 2-3 ore; mentre lo stesso preparato nell'uomo sano si dimostra del tutto inattivo.

Con l'alcaloide « lupanina » e con l'infuso di semi di *lupinus albus*, per via orale e parenterale, CLEMENTI e TORRISI [45] hanno messo in evidenza un'azione ipoglicemizzante in animali normali (pollo, coniglio) e nell'uomo diabetico. Tale azione appare però modica, transitoria e non costante in rapporto con la quantità del principio attivo introdotto. Secondo questi AA. le così dette glicico- o fitochinine sarebbero adunque identificabili con un alcaloide chimicamente noto, la cui molecola è priva del radicale guanidinico (lupanina).

BRAUN e REES [46] non confermano il potere ipoglicemizzante da altri ricercatori attribuito agli estratti di cipolle e di riso.

FERRANNINI e PIROLI [47] hanno concluso che un decotto di semi di *lupinus albus* leggermente torrefatto non modifica la glicemia nel coniglio; nell'uomo sano migliora in modo incostante la tolleranza verso il carico di carboidrati; nel diabetico l'aumento della tolleranza verso il glicosio appare costante.

Con ricerche dirette a stabilire quale influenza esplicino i vegetali ingeriti a scopo alimentare sulla curva glicemica del malato di diabete, noi stessi [48] abbiamo riscontrato un costante abbassamento della curva glicemica dopo ingestione di *cichorium intybus*: nelle nostre ricerche la cicoria veniva somministrata dopo cottura in acqua, condita con olio e sale secondo le consuetudini della cucina popolare, nella quantità media di 200 gr. Gli abbassamenti della curva

glicemica così ottenuti presentano un andamento analogo nei vari malati, raggiungendo in genere la diminuzione massima (dal 20 % al 45 %) dopo circa due ore dalla ingestione della cicoria. Anche l'acqua di cottura della cicoria sembra possedere un analogo potere ipoglicemizzante. L'associazione della cicoria con alimenti ad alto tenore zuccherino lascia supporre che almeno in qualche caso la cicoria sia capace di mantenere in limiti più modesti la iperglicemia determinata dal pasto.

La *salvia officinalis*, sperimentata nell'uomo da DELIA [49], ha dato luogo ad abbassamenti glicemici a digiuno e dopo carico tanto nel sano quanto nel diabetico.

Le bucce di fagiolo fresche e le foglie di spinaci fresche, spremute con torchio a forte pressione, forniscono un succo contenente circa il 50 % dei principi attivi dei rispettivi vegetali: 50 gr. di tali succhi diluiti in 200 cc. di acqua sono stati somministrati da RAFFO [50] a malati di diabete, senza che fosse osservabile alcuna modificazione della curva glicemica a digiuno e dopo carico.

Circa l'azione delle frutta e dei succhi di frutta sulla curva glicemica possediamo scarsissimi dati sperimentali; in campo clinico è però noto come vari AA. considerino utile la somministrazione di frutta, anche ad alto tenore percentuale di zucchero, nei malati di diabete.

SERIANNI [51] ha applicato un criterio originale allo studio del metabolismo degli zuccheri contenuti negli alimenti, proponendo l'esame comparativo della curva glicemica capillare e venosa nei diabetici come unico metodo capace di rivelare una eventuale proprietà insulinosimile insita in un dato alimento glicidico.

Secondo le ricerche di FALTA e di altri AA. infatti la differenziale capillaro-venosa, che si determina in individui normali dopo pasto glicidico, è indice di insulinemia: nei diabetici, per l'ipofunzione incretoria del pancreas, pur sotto lo stimolo glicidico, manca la differenziale capillaro-venosa; questa si verifica in tali malati soltanto in seguito ad apporto esogeno di insulina. Qualora dunque, dopo ingestione di alimenti glicidici nei diabetici, compaia una netta differenziale capillaro-venosa, è lecito arguire la presenza nell'alimento di sostanze ad azione insulinosimile.

Lo studio comparativo delle due curve, applicato da SERIANNI al succo d'uva, ha permesso

di rilevare in alcuni casi di diabete la rapida comparsa di una netta differenziale capillaro-venosa, al contrario di quanto si verifica negli stessi malati dopo ingestione di pari quantità di glucosio e levulosio. Tale risultato permette di supporre, ferme restando le nostre attuali cognizioni sul significato, in parte ancora controverso, della differenziale capillaro-venosa, che nell'uva sia presente un principio ad azione insulino-simile, capace di favorire nel diabetico l'utilizzazione degli zuccheri dell'uva.

Ad integrare le precedenti indagini abbiamo studiato, in collaborazione con SERIANNI [52], gli effetti di diete uvali protratte in malati di diabete. Anche queste osservazioni, dalle quali appare l'influenza favorevole esplicita dall'uva sul metabolismo glicidico e sulle condizioni generali del malato, concordano nell'autorizzare l'ipotesi della presenza nell'uva di una sostanza insulino-simile.

Dopo aver passato in rassegna le ricerche concernenti l'influenza dei vegetali, delle frutta e dei loro estratti sul ricambio dei carboidrati ci sembra non potersi passare sotto silenzio quanto è stato scritto circa l'azione esercitata dal vino; il vino infatti, quale prodotto di trasformazione dell'uva, oltre a possedere alcuni caratteri peculiari dovuti soprattutto al suo tenore in alcole, conserva anche in parte le proprietà biologiche alimentari del frutto di origine.

L'azione delle bevande alcoliche è stata per lo più riferita, riteniamo arbitrariamente, al tenore in alcole delle bevande stesse. Ricerche a tal riguardo ad opera di numerosi ricercatori (OPPERMANN, FULLER, ALLEN e WISHART, HIGGINS, PAWLOWSKY, e altri [53]) concordano per lo più nel dimostrare che l'alcole provochi abbassamento della glicemia a digiuno nei diabetici, mentre abbia scarsa influenza sulla glicemia nell'uomo sano e negli animali.

Dalle osservazioni di SERIANNI [53] sembra che il vino (rosso) espliciti sulla glicemia a digiuno nei diabetici un'azione ipoglicemizzante più netta e costante di quella che si ottiene con alcole etilico puro in soluzione acquosa ad eguale concentrazione.

Circa l'azione degli alcolici sulla glicemia da carico HETENJI ed HUNT [53] riferiscono una non costante accentuazione della curva glicemica da glucosio in seguito ad associazione con alcole nei diabetici; mentre l'effetto sarebbe scarso o nullo nei sani.

L'ingestione di vino (rosso) invece, secondo le ricerche di LOLLI [54], tende per lo più a moderare i valori dell'iperglicemia consecutiva al pasto misto nei malati di diabete.

SERIANNI [55], utilizzando ancora lo studio della differenziale capillaro-venosa, ha messo in evidenza che l'associazione di vino ad un pasto glicidico nei diabetici provoca la comparsa di differenziali nette e spesso marcate. Poichè d'altro canto manca questo comportamento ove si somministri il solo pasto, oppure si sostituisca alcole al vino, l'A. si ritiene autorizzato a sospettare l'esistenza nel vino di principi ad azione insulino-simile provenienti dal succo d'uva.

Sembra adunque opportuno anche in questo campo giudicare del valore alimentare del vino separatamente da quello delle bevande alcoliche e dell'alcole. La constatazione che il vino agisce sul ricambio glicidico in modo più marcato e forse anche con diversa modalità nei confronti dell'alcole conferma l'ipotesi che si debbano riconoscere al vino proprietà biologiche ricollegabili almeno in parte con quelle proprie dell'uva.

* * *

Più scarse, ma degne di non minore interesse, sono le ricerche eseguite intorno al potere ipoglicemizzante delle culture batteriche.

COLLIP [1, 56], HUTCHINSON, SMITH e WINTER [2] e SHIKIMANI [3] hanno richiamato l'attenzione su tale proprietà, dimostrabile negli estratti di stiptici batterici vari (*bac. coli*, *bac. subtilis*, *bac. prodigiosus*, *bac. piocianeus*, *bac. proteus*), sottoposti a metodi di estrazione simili a quelli impiegati per i vegetali. Secondo SHIKIMANI nessun'azione avrebbero esplicato lo stafilococco e lo streptococco emolitico.

Risultati positivi sono stati ottenuti da LITTLE, LEVINE, e BEST [57] con il *bac. coli* e il *bac. subtilis*.

LEVINE e KOLARS [58] hanno riferito sull'azione insulino-simile degli estratti di streptococco emolitico, a differenza di quanto aveva osservato SHIKIMANI.

DELAFIELD [59] ha descritto una fase ipoglicemizzante che precede l'azione ipoglicemizzante di alcuni estratti batterici.

* * *

I metodi di estrazioni applicati alla ricerca di principi ad azione insulino-simile nei lieviti, nei vegetali e nelle culture batteriche sono analoghi a quelli in uso per l'estrazione dell'insulina.

Tali metodi hanno lo scopo di consentire la dimostrazione biologica della presenza di quantità anche notevolmente piccole della sostanza attiva; e consistono per lo più in estrazioni con acido solforico, alcol e ammoniaca, o con solo alcol a varie concentrazioni.

Si tratta in genere di tecniche lunghe e complesse, la cui assoluta necessità non è però ancora dimostrata: infatti la semplice estrazione con acqua, mediante ripetute ebollizioni, filtrazione, defecazione ed evaporazione, ha consentito a LARGE e BROCKLESBY [60] di ottenere estratti altrettanto attivi dei precedenti. Non dissimilmente BINET, FABRE e BARGETON [39] hanno realizzato estratti di lievito attivi mediante estrazione con acqua calda e fredda.

D'altro canto BICKEL, NIGMAN [26] e COSTA [32, 33] rilevano che il lievito di birra secco è dotato di azione insulino-simile; mentre le nostre ricerche stanno a dimostrare che la cicoria, ingerita in modesta quantità sotto forma di alimento, possiede anch'essa un netto potere ipoglicemizzante.

Il problema del metodo di estrazione merita particolare interesse, poiché la possibilità di ottenere estratti concentrati mediante semplice estrazione con acqua, specie se evitando alte temperature, non solo metterebbe queste ricerche alla portata di ogni sperimentatore, ma anche offrirebbe maggiori garanzie sulla conservazione dei principi attivi contenuti nei prodotti in esame.

La possibilità invece di ottenere effetti ipoglicemizzanti con vegetali allo stato naturale assumerebbe importanza piuttosto pratica in rapporto ai problemi dell'alimentazione del diabete; mentre da un punto di vista scientifico, sarebbe sempre da preferirsi l'estrazione del principio attivo, primo passo verso una eventuale identificazione di esso.

Quest'ultimo è il punto ancora più oscuro del problema degli insulinoidei vegetali: infatti, dimostratisi inesatta l'ipotesi che si trattasse di vera insulina o di un corpo guanidinico analogo alla sintalina, le ricerche sulla identificazione del principio attivo proseguirono senza risultati definitivi.

Circa la natura della sostanza ipoglicemizzante, i giudizi degli AA. sono disparati:

COLLIP [1] si limita a considerarla un ormone vegetale; DUBIN e CORBITT [6] precipitano con alcol a 93° una sostanza avente i caratteri dei protidi; FUNK e CORBITT [5] pensano trattarsi di una pro-insulina, che diverrebbe attiva dopo introdotta nell'organismo animale; GLASER e WITTNER [8] la ritengono un enzima vegetale; CONDORELLI [17] riscontra nella « fitochinina » le reazioni proprie dei polipeptidi; SAMMARTINO [27] ne attribuisce la proprietà insulino-simili al tenore vitaminico dei vegetali; KAUFMANN [21] ritiene che il principio attivo derivi dagli acidi nucleici oppure sia da identificarsi con la vitamina B; SIMOLA [23] pensa si tratti di un derivato guanidinico; BOIVIN [31], esclusa l'affinità con l'insulina e con la decametileneguanidina, si limita a rilevare che l'insulinoide ha caratteri di polipeptide, essendo inattivato dalla tripsina; LALANDE e HAVREVOLD [38] isolano un composto con caratteri di alcaloide; FRANK, MALCZYNSKI e altri [42] ottengono dalle carote una polvere gialla, amorfa, solubile in olio, della quale però non precisano la natura.

Volendo in qualche modo riassumere i pochi dati concordi desumibili dalle ricerche che abbiamo ricordato, si giunge alle seguenti conclusioni:

1) da numerosi vegetali, dal lievito e da alcune culture batteriche è possibile ottenere estratti dotati di potere ipoglicemizzante. Siffatta proprietà sembra si riscontri negli estratti preparati secondo le tecniche di estrazione dell'insulina o con altri metodi consimili, come pure anche in estratti acquosi e in qualche caso addirittura nella sostanza allo stato naturale (lievito, cicoria);

2) le modalità dell'azione ipoglicemizzante non sono sempre le stesse; la curva glicemica decrescente è infatti soltanto a volte preceduta da una fase iperglicemica più o meno spiccata; il *maximum* della diminuzione viene raggiunto dopo varia distanza di tempo (2-3-4 ore ed oltre); la durata della fase decrescente è a volte breve (3-4 ore), a volte protratta (20-25 ore e oltre).

L'influenza ipoglicemizzante è stata riscontrata in vari animali, nell'uomo sano o nell'uomo diabetico, non sempre con eguali modalità. L'azione sulla glicosuria e sull'acetonuria è incostante. L'influenza sulle curve da carico, sulla curva adrenalinaica, sul comportamento del glicogeno epatico e sulla differenziale capillaro-venosa sono state poco o punto studiate. La possibilità

di un trasporto passivo è stata successivamente esclusa dallo stesso autore che l'aveva osservata (COLLIP);

3) il potere ipoglicemizzante sembra non esser proporzionale alla quantità di principio attivo introdotto;

4) il potere ipoglicemizzante è stato constatato in seguito ad introduzione per diverse vie (orale, ipodermica, endovenosa): ma anche a questo riguardo non sono state praticate ricerche comparative sistematiche;

5) non è possibile allo stato attuale delle conoscenze sull'argomento decidere se si tratti di una sola sostanza attiva o se esistano in natura « insulinoidi » molteplici sulla cui costituzione, comunque, nessuna tra le ipotesi espresse dai diversi ricercatori ha il suffragio di sicuri dati sperimentali; nè si può dire quanta parte abbiano le tecniche di estrazione nel determinare le caratteristiche attribuite al prodotto ultimo.

* * *

L'azione esplicata dal lievito sul metabolismo dei carboidrati è stata da AA. diversi attribuita alla presenza in esso di vitamina *B*.

L'esistenza di stretti rapporti tra vitamina *B* e ricambio glicidico è suffragata dalle considerazioni seguenti: 1) il rilievo di analogie cliniche e metaboliche tra beri-beri e diabete umano; 2) il disordine del ricambio dei carboidrati e le alterazioni istologiche a carico del pancreas riscontrate nell'avitaminosi *B* sperimentale; 3) lo studio dei rapporti esistenti tra vitamina *B* e insulina; 4) le modificazioni provocate dalla somministrazione di vitamina *B* sul metabolismo glicidico nell'uomo e negli animali.

L'abbassamento del quoziente respiratorio, l'aggravamento della sindrome morbosa sotto l'azione di una dieta ricca di carboidrati (EIKMANN [61], FUNK [62, 63], BRADDON e COOPER [64], COLLAZO [65], ecc.), la diminuzione del glicogeno epatico e muscolare (FUNK, COLLAZO, ABDERHALDEN [66]), l'aumento della lattacidemia e della carbonuria disossidativa, l'aumento del fosforo muscolare, ematico e urinario (COLLAZO, ASADA [67], ADACHI [67]) rappresentano altrettante caratteristiche comuni sulle quali si basa l'affermazione dell'esistente analogia tra beri-beri e diabete.

Analogamente negli stati di avitaminosi sperimentale è stata messa in evidenza iperglicemia,

glicosuria, diminuzione del glicogeno epatico e muscolare, curva glicemica da carico più elevata e protratta, aumento nelle urine nel sangue e nei tessuti dei prodotti intermedi del metabolismo dei carboidrati (FUNK, BRADDON e COOPER, RANDOIN e SIMONNET [68], PETERS [69], SILBERSCHMIDT [70], VOGT [70], MILLER [70], GANASSINI [71]).

Quanto alle alterazioni del pancreas negli animali posti a carenza di vit. *B* i risultati sono contraddittori, essendo stato riscontrato sia diminuzione di peso del pancreas (Mc CARRISON [72], SIMONNET [72], REITANI [72], MITOLO [73]), sia assenza di modificazioni macroscopiche e istologiche (FUNK e DOUGLAS [74]), sia ipertrofia delle isole, sia infine atrofia e iperplasia di queste (OGATA, KAWAKITA, OKA e KAGOSHIMA [75], REQUIER [76]).

La somministrazione di insulina, secondo CHAHO WITCH [77], aggrava i sintomi del beri-beri sperimentale, ma ne ritarda la evoluzione.

Nell'avitaminosi *B* sperimentale VIALE [78] trova iperglicemia da insulina, per intensa glicogenolisi con alterata utilizzazione del glicosio, e ritardo nella evoluzione della sindrome beri-berica.

VERCELLANA [79] nega ogni influenza all'insulina sul beri-beri sperimentale.

Depongono per un'azione antagonista tra vitamina *B*, e insulina le ricerche di BAGLIONI A. e CONSOLE [80], FREUDENBERG [81, 82], SCHNEIDER [83].

HECHT e WEESE [84] non riscontrano modificazioni della curva ipoglicemica da insulina ad opera della vit. *B*.

Depongono invece per un potenziamento o per un sinergismo tra insulina e vit. *B* le osservazioni di BIERRY, DESGREZ e RATHERY [85], YONATA [86], CAMPANACCI e FERRETTI [87], ALLEGRI [88], TISLOWITZ [89], DI MATTEI [90], ASZODI e MOSONYI [91], GOTTLIBE [92].

Più stretta attinenza con l'argomento oggetto del nostro studio hanno le osservazioni sperimentali e cliniche sulle modificazioni a carico della curva glicemica indotte da somministrazione di vit. *B*.

Nelle ricerche che stiamo prendendo in considerazione non sempre è specificato di quale dei numerosi fattori vitaminici componenti il complesso *B* precisamente si tratti; però le osservazioni più recenti si riferiscono in prevalenza alla vit. *B*₁ e raramente alla *B*₂.

Il lievito è la sorgente di vit. B_1 più ricca che si conosca in natura; in esso è però presente anche la vit. B_2 : i rapporti reciproci di questi fattori vitaminici variano alquanto a seconda che si tratta di lievito di pane o di lievito di birra del commercio.

I risultati ottenuti con somministrazione di lievito sono stati in parte riferiti nella nostra precedente esposizione a proposito degli insulinoidi vegetali.

Sorvolando sulle ricerche meno recenti, alcune delle quali mettevano in evidenza un'azione favorevole di estratti vitaminici sulla glicosuria (KLOTZ e HOEPNER [93]) oppure un'influenza terapeutica della vit. B in casi di diabete insulino-resistente (MILLS [94]), o anche una influenza ipoglicemizzante a digiuno in malati di diabete (YONATA [86]), troviamo una ricca seppur parzialmente discordante documentazione dell'azione ipoglicemizzante della vit. B nelle più recenti indagini sull'argomento.

Dopo prolungata somministrazione di vit. B , LABBÉ, NÉPVEUX e GRINGOIRE [95] hanno osservato aumento del glicogeno epatico.

Azione favorevole sull'andamento clinico del diabete descrivono CAMPANACCI e FERRETTI [96] e BARONI [97].

Nessun miglioramento ottengono nel diabete STEPP, SCHROEDER e ALTENBURGER [98] mediante somministrazione di vit. B_1 ; dopo vit. B_2 osservano invece abbassamento della glicemia.

LAJOS [99] BICKEL e NIGMANN [26] riscontrano in animali trattati con vit. B_1 iperglicemia a digiuno.

Nei conigli sottoposti a somministrazione prolungata con dosi normali di vit. B_1 ALLEGRI [88] trova imm modificata la glicemia a digiuno; più intensa la elevazione della curva da carico, con ritorno alla norma in limiti normali di tempo.

Con dosi medie di vitamine HECHT e WEESE [84] non rilevano modificazioni della glicemia a digiuno; con dosi tossiche osservano invece iperglicemia.

A conferma dell'azione favorevole sul diabete e sulle complicanze di esso SCICLOUNOFF e BROCCARD [100], KÜHNAU, SCHRÖDER e WOLFF [101], SCHRÖDER [102], LORENZINI [103], RATHERY e KLOTZ [104] riferiscono miglioramenti clinici, cui però non sempre si accompagna un'apprezzabile influenza sul metabolismo dei carboidrati.

In base a ricerche clinico-sperimentali MARTIN [105] conclude che nel cane spancreatizzato l'a-

zione dell'insulina si svolge in modo normale solo in presenza del complesso vitaminico B ; nel diabetico l'introduzione di vit. B_1 non modifica la curva da carico di glucosio; tale curva assume invece decorso più appianato dopo somministrazione di vit. B_2 ; a spiegazione dei fenomeni osservati si avanza l'ipotesi che la vit. B_2 agisca accelerando l'azione dell'insulina endogena, oppure preparando i tessuti all'azione di essa.

MOSONYI e ASZODI [91] notano abbassamento della glicemia ad opera della vit. B_1 ; dopo uso protratto di vit. B_1 e vit. C per via orale e parenterale rilevano aumento di tolleranza verso i carboidrati, tale da consentire finanche la interruzione della cura insulinica.

In malati di diabete BECKERT [106] segnala di aver ottenuto, grazie alla somministrazione di lievito di pane, un miglioramento della tolleranza per i carboidrati in 27 su 100 casi così trattati. Il lievito di birra del commercio (alla dose di 20 gr. due-tre volte al giorno) avrebbe dato risultati analoghi nel 37 % dei casi. Digna di nota sarebbe la persistenza del miglioramento che perdura alcune settimane dopo interrotta la cura.

COSTA e MASUELLI [107] ottengono nel diabetico ipoglicemia incostante, meno intensa che nei cani e non proporzionale alle dosi di vitamina introdotte.

SAHJI WATANABI [108] trova che le vitt. B_1 e B_2 stimolano blandamente la formazione del glicogeno, purchè introdotte in quantità non eccessiva.

Con dosi anche elevate di vitamina LIOTTA [109] non osserva nei piccioni e nei conigli normali alcuna modificazione della glicemia a digiuno, bensì netta azione ipoglicemizzante nella curva da carico di glucosio; quanto al meccanismo d'azione questo A. invoca un'influenza equilibratrice della vit. B_1 sul metabolismo dei carboidrati, esplicitantesi probabilmente attraverso stimolazione dei centri diencefalici.

SAJJA [110] ritiene dimostrabile nei diabetici l'esistenza di uno stato latente di avitaminosi B_1 .

DRIGALSKY [111] con la vit. B_1 giunge a risultati clinicamente negativi.

Miglioramento della glicemia e della glicosuria, e conseguente risparmio della dose curativa d'insulina, ottiene DIENST [112] mediante somministrazione associata di vit. B_1 e vit. C ; questo A. ritiene che non si possa invocare una azione della vit. B_1 sul pancreas, bensì che si

tratti di una influenza acceleratrice sul metabolismo glicidico e modificatrice dello stato di acidosi.

Le ricerche che abbiamo riferito sono scarsamente confrontabili le une alle altre a causa delle profonde differenze nella via di introduzione, nella posologia, nella durata di somministrazione, nelle modalità di sperimentazione, nei criteri di valutazione dei risultati ottenuti; tuttavia, specie se si tien conto delle osservazioni più accurate e più recenti, sembra autorizzato concludere che la vit. B, eserciti una influenza ben evidente sul metabolismo dei glicidi. Pur non essendoci noti il punto di attacco ed il meccanismo d'azione di detta vitamina, sembra più verosimile parlare di una influenza equilibratrice sul ricambio dei carboidrati anziché di un'azione paragonabile a quella dell'insulina.

D'altro canto queste proprietà riconosciute alla vit. B, si riconnettono alle precedenti osservazioni da noi riferite circa l'azione ipoglicemizzante dei lieviti e dei vegetali, e possono forse offrirci una nuova base di interpretazione intorno alla natura del principio attivo insulino-simile in essi contenuto.

* * *

Accanto alle osservazioni sui rapporti tra vitamina B e metabolismo dei glicidi sono comparse, non meno numerose nè meno interessanti, analoghe ricerche concernenti la vit. C.

Non abbiamo conoscenze precise intorno al comportamento del metabolismo dei carboidrati negli stati di avitaminosi C sperimentale: COLLAZO [113] in cavie e piccioni a dieta scorbutogena ha trovato all'inizio abbassamento della glicemia cui seguiva aumento di essa oltre la norma.

Risultati simili hanno ottenuto nelle cavie BORGHI [114] e MONASTERIO [115].

Aumento transitorio della glicemia in analoghe condizioni è stato osservato da PALLADIN [116].

Secondo MOURIQUAND, LEULIER e MICHEL [117] mancherebbe invece ogni modificazione del tasso glicemico.

Nelle cavie a carenza vitaminica si avrebbe diminuzione del glicogeno nel fegato e nei muscoli (COLLAZO [113] e BORGHI [114]).

Anche nelle ricerche intorno all'influenza esplicata dall'acido ascorbico sul ricambio glicidico negli animali e nell'uomo sano o diabetico i risultati ottenuti sono in parte discordanti.

KREIMAR [118] non ha notato alcuna influenza sull'andamento della curva glicemica da insulina nei normali dopo somministrazione di vit. C.

STAPP, SCHROEDER e ALTENBURGER [98] hanno descritto nell'uomo sano dopo iniezione di mmgr. 300 di vit. C endovena abbassamento della glicemia, con ritorno alla norma dopo due ore, ed intensificazione dell'azione insulinica; nessun effetto si è avuto in seguito ad introduzione orale; nei diabetici tale abbassamento è stato incostante.

Nessuna azione hanno attenuata nei normali con dosi di mmgr. 150 endovena ARMENTANO, BENSANT, HAMORI e KORANYI [119].

Nell'uomo sano, con mmgr. 250-500 di vitamina per via endovenosa od orale, STROICESCO e GINGOLD [120] hanno osservato abbassamento della glicemia e depressione della curva glicemica alimentare.

TARSITANO e SPENA [121] con mmgr. 50 endovena mettono in evidenza lievi aumenti transitori o nessuna modificazione della glicemia.

Nel diabetico ASINELLI [122] non osserva apprezzabili variazioni del tasso glicemico.

DESSY e CATAGNI [123] hanno ottenuto: nei sani con 50-100 mmgr. a volte un netto aumento della curva glicemica, altre volte una diminuzione di essa; con 300 mmgr. tale aumento era precoce e pronunziato; l'azione dell'insulina veniva prolungata dalla somministrazione di acido ascorbico; nei diabetici si aveva diminuzione della curva glicemica, ma non rinforzo dell'azione insulinica.

Risultati diversi a seconda della dose e della via di somministrazione sono stati riportati da ADDARI [124].

Nei conigli FRADÀ [125] con 10-12 mmgr. per Kg. di peso osserva un abbassamento glicemico; con dosi maggiori invece ottiene aumento della glicemia della durata di circa due ore. Nei cani con $\frac{1}{2}$ mmgr. per Kgr. si avrebbe iperglicemia; con 3 mmgr. ipoglicemia; con 9 mmgr. iperglicemia, come dopo le piccole dosi. Sulla curva glicemica da carico e su quella da insulina si avrebbero effetti incostanti e diversi col variare delle dosi.

Piccole quantità (mmgr. 50) di vitamina C endovena nei cani non hanno dato alcun risultato a DE LUCIA e MORELLI [126]; dosi più elevate (200 mmgr.) sono state seguite da un aumento glicemico che raggiunge il massimo dopo un'ora.

Azione iperglicemizzante nei sani ed azione ipoglicemizzante nei diabetici; influenza chetogena nel sano ed antichetogena nel diabete hanno descritto NEGRI [127] e OSHIMA [128].

Nel normale DE MARCHI [129] ha rilevato una diminuzione della curva glicemica che raggiunge il 28 % del valore iniziale.

L'azione ipoglicemizzante dell'acido ascorbico viene riscontrata sia nei normali sia nei diabetici da LENZI e BARBATO [130]; tale azione sarebbe notevolmente inferiore come intensità a quella dell'insulina; si esplicherebbe in modo progressivo, dopo somministrazione protratta, fino a raggiungere un valore costante del tasso glicemico a digiuno; annullerebbe la curva da carico nel diabetico; favorirebbe la fissazione del glicogeno epatico.

Elevate quantità (250-500 mmgr.) di vit. C a digiuno o dopo carico di glucosio non danno origine nelle ricerche di TURCHETTI [131] a modificazioni sensibili né costanti del tasso glicemico nell'uomo sano.

CANNAVÒ e ORTOLEVA [132, 133] e BARTELHEIMER [134] constatano una aumentata tolleranza per gli idrati di carbonio, tale da provocare miglioramento delle condizioni generali e da consentire un diminuito apporto di insulina.

La vitamina C, secondo SAHJI WATANABI [108], stimola più attivamente delle vitamine B₁ e B₂ la formazione del glicogeno epatico, specie quando venga somministrata in associazione con glucosio; tale azione sarebbe in rapporto con la quantità di vitamina introdotta, di cui è definibile la dose *optimum*; quantità superiori danneggiano la glicogenogenesi.

MAXIA [135] ha confermato l'azione ipoglicemizzante di dosi sufficientemente elevate di acido ascorbico.

WILLE [136] è del parere che la vitamina C agisca come fattore predisponente per un ordinato ricambio glicidico; a conferma riferisce di aver ottenuto aumento dei valori glicemici dopo somministrazione di vitamina nelle crisi di ipoglicemia.

Dalle suddette ricerche si rileva che le dosi di vitamina C impiegate dai diversi AA. variano entro limiti enormi; che l'abbassamento riscontrato a carico della glicemia è incostante e vario per entità, per carattere e per durata; che infine spesso la tecnica clinica delle indagini e la interpretazione dei risultati lasciano alquanto interdetti circa l'attendibilità delle conclusioni.

* * *

Ove si consideri nel suo insieme, riferendoci ai dati clinici e sperimentali che siamo venuti esponendo, il problema delle sostanze insulinomimili nel mondo vegetale, possiamo al momento attuale trarre soltanto alcune deduzioni di ordine generale:

1) È da ritenersi, se non dimostrata in modo inequivocabile, almeno molto probabile l'esistenza di insulinoidi vegetali, i quali sembrano essere largamente diffusi in natura.

L'eccessiva critica di quei ricercatori (BEST, JEPHCOTT e SCOTT [137]) i quali giungono a negare ogni significato alle ricerche su tale argomento, è a sua volta suscettibile di valide obiezioni.

Se infatti è vero che alcune sostanze (formolo, istamina) e vari agenti fisici (freddo, attività muscolare, ecc.) sono capaci di dare reazioni iperglicemiche seguite da una ipoglicemia di lunga durata (SELVE [138]) e se è pur vero che simili curve sono paragonabili ad alcune tra quelle ottenute per azione degli insulinoidi vegetali, sussiste però il fatto che nelle ricerche da noi citate spesso si trova descritta invece una curva di ben diverso tipo, nella quale la fase iniziale iperglicemica manca o è del tutto secondaria, e che per andamento e durata sembra avvicinarsi piuttosto alla curva provocata da una iniezione di insulina.

Così pure, se è vero che esistono negli animali, e specie in quelli di piccola taglia, oscillazioni cospicue e non sempre spiegabili del tasso glicemico (BOTSCHKAREFF e GRIGORIEFF [139], SCOTT [140]), tuttavia questo rilievo non è sufficiente a svalutare un ampio complesso di ricerche cliniche e sperimentali, le cui conclusioni si basano sulla osservazione di curve glicemiche ad andamento regolare e caratteristico.

Simili critiche, per quella parte di verità che è in essi innegabilmente contenuta, valgono però a dirci quanto si debba essere cauti nel trarre conclusioni definitive da un complesso di ricerche, che differiscono profondamente nelle tecniche di sperimentazione ed anche nei risultati ottenuti.

2) È unanime parere dei ricercatori che gli insulinoidi, dimostrati non identificabili con l'insulina, abbiano un'azione sulla glicemia di intensità sensibilmente inferiore e per alcune modalità diversa dall'insulina stessa.

D'altro canto alcune di tali differenze, quali l'azione ipoglicemizzante più prolungata e l'influenza equilibratrice sul metabolismo glicidico, apprezzabile anche a distanza di tempo dopo finito

il ciclo di somministrazione dell'estratto attivo, ove fossero confermate, conferirebbero agli insulinoidei vegetali proprietà suscettibili di utili applicazioni pratiche nei confronti dell'insulina.

3) L'azione insulino-simile riscontrata in numerosissimi vegetali, appartenenti a diverse famiglie, nei lieviti e in varie culture batteriche, non presenta nei vari casi sostanziali differenze, tali da consentire l'affermazione se si tratti di un principio unico in natura e di principi diversi.

Conclusioni a questo proposito si potranno trarre soltanto unificando i metodi di estrazione, e possibilmente semplificandoli, fino ad ottenere estratti forniti di notevole attività e atossici; sperimentandone l'azione, non solo sui piccoli animali, ma, con tecnica rigorosa, sull'uomo sano e diabetico; tenendo conto non soltanto delle curve glicemiche consecutive all'introduzione dell'estratto, ma anche analizzandone l'influenza clinica e metabolica durante una somministrazione protratta; infine tentando di isolare e di identificare il principio attivo.

4) Quanto alla natura di tale principio non è possibile dire se le diverse sostanze finora invocate (glicochinina, fitochinina, mirtillina, insulinoide, ecc.) siano entità chimiche a se, oppure se esse non rappresentino altro che una nuova proprietà di principi già noti in biologia; tale sarebbe il caso delle vitamine B_1 , B_2 e C .

Come abbiamo veduto nulla ci consente di trarre conclusioni al riguardo: e seppure numerose ricerche ci inducano a ritenere come molto probabile una influenza esercitata dal complesso B e anche dall'acido ascorbico sul metabolismo glicidico, non abbiamo però ancora la dimostrazione nè che tali vitamine posseggano una vera e propria attività insulino-simile, nè che esse possano essere identificate con i principi attivi estratti dai vegetali.

5) In rapporto al problema pratico della terapia del diabete avrebbe fondamentale interesse la realizzazione di un prodotto dotato di azione ipoglicemizzante, esplicantesi mediante somministrazione orale; nè minore importanza spetterebbe alla presumibile diminuzione del costo di produzione, come pure alla possibilità di risolvere l'aspetto autarchico del problema del rifornimento dell'insulina.

Tuttavia le osservazioni precedenti ci dicono che l'applicazione di estratti vegetali alla cura del diabete è da considerarsi ancora prematura e di necessità limitata nell'ambito sperimentale. Di

questo troviamo conferma nel fatto che i tentativi finora propugnati in campo commerciale non hanno condotto ad alcun prodotto comunque paragonabile o sostituibile all'insulina, bensì soltanto a preparazioni la cui efficacia sul diabete umano è contestata oppure viene ammessa unicamente come modesto coadiuvante del trattamento, rispettivamente dietetico o insulinoico, nei casi lievi o di media gravità della malattia.

(Dall'Istituto di Fisiologia umana della R. Università di Roma
Direttore: S. BAGLIONI)

RIASSUNTO. — L'A. passa in rassegna comparativa le ricerche aventi per oggetto lo studio dell'azione ipoglicemizzante esplicata dai vegetali, dai lieviti, dalle culture batteriche e dalle vitamine B e C ; esprime alcune critiche circa il significato attribuibile ai risultati di tali indagini; segnala quali principali lacune attendano di essere colmate nel vasto campo delle sostanze insulino-simili di origine vegetale.

LETTERATURA

- [1] COLLIP, « Journ. Biol. Chem. », 55, 39, 1923; 56, 513, 1923; 57, 65, 1923; 58, 163, 1923.
- [2] HUTCHINSON, SMITH e WINTER, « Bioch. Journ. », 17, 683 e 764, 1923.
- [3] SHIRIMANI, « Tohoku Journ. exp. Med. », 10, 560 1923.
- [4] WINTER e SMITH, « Brith. Med. Journ. », 1, 711, 1923.
- [5] FUNK e CORBITT, « Proc. Soc. exp. Biol. Med. », 20, 442, 1923.
- [6] DUBIN e CORBITT, « Proc. Soc. exp. Biol. Med. », 21, 16, 1923.
- [7] BEST e SCOTT, « J. Metab. Res. », 3, 177, 1923.
- [8] GLASER e WITTNER, « Biochem. Zeitschr. », 151, 1924.
- [9] FISCHER e Mc KINLEY, « Proc. Soc. exp. Biol. Med. », 21, 248, 1924.
- [10] EISLER e PORTHEIM, « Biochem. Zeitschr. », 148, 506, 1924.
- [11] EPPINGER, MARK e WAGNER, « Klin. Woch. », 4, 1870, 1925.
- [12] MAURIAC e AUBERTIN, « Compt. Rend. Soc. Biol. Paris », 21, 1925.
- [13] ALZONA e ORLANDI, « Rif. Med. », 23, 529, 1925.
- [14] ŠIL, « Med. Klin. », 5, 171, 1925.
- [15] VAN DEN BERG, « Bull. Soc. Pharm. », 32, 145, 1925.
- [16] MARK e WAGNER, « Klin. Woch. », 4, 1692, 1925.
- [17] CONDORELLI, « Atti R. Accad. Med. Chir. Napoli », 79, 83, 1925.
- [18] — « Ann. Clin. Ter. », 5, 33, 1926.
- [19] MARK e ALDER, « Arch. Exp. Path. Pharm. », 112, 29, 1926.
- [20] DUBIN e CORBITT, « U. S. Pat. », 1, 653, 1927.

- [21] KAUFMANN, « Zeitschr. f. ges. exp. Med. », 55, 12, 1927; 60, 285, 1928; 62, 147, 1928; 62, 739, 1928.
- [22] VON EULER, « Biochem. Zeitsch. », 194, 197, 1928.
- [23] SIMOLA, « Ann. Acc. Sc. Fenn. », 29, 15, 1, 1927.
- [24] ALLEN, « J. a. m. A. », 89, 1577, 1927.
- [25] — « Am. J. Phys. », 81, 462, 1927.
- [26] BICKEL e NIGMAN, « Biochem. Zeitschr. », 203, 421, 1928; 210, 443, 1928.
- [27] SAMMARTINO, « Arch. Farm. Sper. », 45, 7, 1928.
- [28] KAUFMANN, « Münch. Med. Woch. », 1080, 1928.
- [29] GESSNER e STIEBERT, « Münch. Med. Woch. », 853, 1928.
- [30] GOHR e HILGENBERG, « Arch. exp. Path. Pharm. », 143, 269, 1929.
- [31] BOVIN, « Bull. Soc. Chim. biol. », 12, 244, 1930.
- [32] COSTA, « Boll. it. Biol. sper. », 5, 878, 1930.
- [33] — « Pathol. », 26, 278, 1934.
- [34] JANOT e LAURIN, « Compt. Rend. Soc. Biol. », 191, 1928, 1930.
- [35] LAURIN, « Compt. Rend. Soc. Biol. », 192, 1289, 1931.
- [36] BEST, JEPHCOTT e SCOTT, « Am. J. Phys. », 100, 285, 1932.
- [37] HARLEB, « Münch. Med. Woch. », 1795, 1932.
- [38] LALAND e HAVREVD, « Z. phys. Chem. », 221, 180, 1933.
- [39] BINET, FABRE e BARGETON, « Compt. Rend. Soc. Biol. », 113, 235, 1933.
- [40] MAEHARA, « Folia endocr. Jap. », 9, 34, 1933.
- [41] RYCHLIK, « Compt. Rend. Soc. Biol. », 116, 1135, 1934.
- [42] FRANK, MALKZYNSKI, GIÉDOZ e ONYSYMOW, « Compt. Rend. Soc. Biol. », 115, 1363, 1934.
- [43] SERIO, « Fisiol. e Med. », 5, 5, 1934.
- [44] BEGGI e DETTORI, « Policl., Sez. Med. », 8, 1934.
- [45] CLEMENTI e TORRISI, « Boll. Soc. Biol. sper. », 9, 1004, 1934.
- [46] BRAUN e REES, « J. Chem. Ed. », ott. 1935.
- [47] FERRANNINI e PIROLI, « Folia Med. », 14, 1937.
- [48] ARULLANI, « Il Probl. Alim. », 1, 2, 1937.
- [49] DELIA, « La Clin. Med. Ital. », 5-6, 1938.
- [50] RAFFO, « Accad. Med. », 54, 5, 1939.
- [51] SERIANNI, « Il Probl. Alim. », 1, 2, 1937.
- [52] SERIANNI e ARULLANI, « Il Probl. Alim. », 3, 1, 1939.
- [53] OPPERMANN, FULLER, ALLEN e WISHART, HIGGINS, PAWLOWSKY, HETENYL, HUNT, ecc., citt. da SERIANNI, « Boll. e Atti Acc. Med. di Roma », 9-12, 1934.
- [54] LOLLI, « Il Probl. Alim. », 1, 1, 1937.
- [55] SERIANNI, « Il Probl. Alim. », 2, 1, 1938.
- [56] COLLIP, « Proc. Soc. exp. Biol. Med. », 24, 731, 1927.
- [57] LITTLE, LEVINE e BEST, « J. Biol. Chem. », 59, 1924.
- [58] LEVINE e KOLARS, « Proc. Soc. exp. Biol. Med. », 1932.
- [59] DELAFIELD, « Path. Bact. », 34, 177, 1931; 35, 53, 1932.
- [60] LARGE e BROCKLESBY, « Canad. Med. Ass. J. », giugno 1938.
- [61] EIKMANN, cit. da YONATA [86].
- [62] FUNK, « Ergeb. d. Physiol. », 13, 1913.
- [63] — « Zeitschr. f. Physiol. Chem. », 1914.
- [64] BRADDON e COOPER, « J. of Hyg. », 331, 1914.
- [65] COLLAZO e PI SUNER BAYO, « Rev. Med. de Barcel. », 85, 105, 1931.
- [66] ABDERHALDEN, « Med. Welt », 11, 1937.
- [67] ASADA, ADARI, citt. da JONATA [86].
- [68] RANDOIN e SIMONNET, « Compt. Rend. Acad. Sc. », 903, 1923; 179, 1924.
- [69] PETERS, « Deut. Med. Woch. », luglio 1937.
- [70] SILBERSCHMIDT, VOGT, MILLER, citt. da COSTA e MASUELLI [107].
- [71] GANASSINI, « Atti Accad. Med. Lomb. », marzo 1939.
- [72] Mc CARRISON, SIMONNET e REITANI, citt. da JONATA [86].
- [73] MITOLO, *Vitamine*, Rosemberg e Sellier Ed., Torino, 1937.
- [74] FUNK e DOUGLAS, citt. da JONATA [86].
- [75] OGAKA, KAWAKITA, OKA e KAGOSHIMA, « Mitt. Med. Fac. d. Univ. Tokio », 27, 3, 1921.
- [76] RÈQUIER, « Studi Sassaresi », 3, 547, 1925.
- [77] CHAHO WITCH, « Compt. Rend. Soc. Biol. », 27, 652, 1925; 34, 1333, 1925.
- [78] VIALE, « Giorn. R. Acc. Med. Torino », 88, 12, 1926.
- [79] VERCELLANA, « Ann. Ig. », 36, 575, 1926.
- [80] BAGLIONI e CONSOLE, « Arch. Fisiol. », 4, 1934.
- [81] FREUDENBERG, « Wien. Klin. Woch. », 16, 1937.
- [82] — « Am. J. Psychiatr. », 94, 1938.
- [83] SCHNEIDER, « Klin. Woch. », 9 apr. 1938.
- [84] HECHT e WEESE, « Klin. Woch. », 1937.
- [85] BIERRY, DESGREZ e RATHERY, « Compt. Rend. Acad. Sc. », 117, 1923.
- [86] YONATA, « Giorn. Clin. Med. », 7, 459, 1931.
- [87] CAMPANACCI e FERRETTI, « Giorn. Clin. Med. », 10, 1935.
- [88] ALLEGRI, « Boll. Soc. It. Biol. Sper. », 11, 1, 1936.
- [89] TISLOWITZ, « Klin. Woch. », 1, 226, 1937.
- [90] DI MATTEI, « Gazz. San. », 10, 11, 1937.
- [91] MOSONVI e ASZODI, « Klin. Woch. », 35, 1937; 10, 1938.
- [92] GOTTLIEB, « Zeitschr. f. Klin. Med. », 113, 3 marzo 1938.
- [93] KLOTZ e HOEFFNER, cit. da MITOLO [73].
- [94] MILLS, « Am. J. Med. Soc. », 1928.
- [95] LARBÉ, NEPVEUX e GRINGOIRE, « Compt. Rend. Soc. Biol. », 1933.
- [96] CAMPANACCI e FERRETTI, « Giorn. Clin. Med. », 16, 1023, 1935.
- [97] BARONI, « Clin. Med. It. », 4, 1935.
- [98] STEPP, SCHROEDER e ALTENBURGER, « Klin. Woch. », 933, 1935.
- [99] LAJOS, « Bioch. Zeitschr. », 284, 1936.
- [100] SCICLOUNOFF e BROCCARD, « Schw. Med. Woch. », 41, 1936.
- [101] KÜHNAU, SCHRÖDER e WOLFF, « Deutsch. Med. Woch. », 37, 1937.

- [102] SCHRÖDER, « Zeitschr. Exp. Med. », 101, 3, 1937.
- [103] LORENZINI, « Rass. Clin. Scient. », 5-6-7, 1937.
- [104] RATHERY e KLOTZ, « Bull. Mem. Soc. Med. Hôp. Paris », 54, 1938.
- [105] MARTIN, « Verh. d. Gesellsch. f. Inn. Med. », 1938.
- [106] BECKERT, « Münch. Med. Woch. », 32, 123, 1938; 28, 1078, 1939.
- [107] COSTA e MASUELLI, « Arch. St. Fisiol. e Clin. Ric. », 1, 1939.
- [108] SAHJI WATANABI, « The Tohoku J. Exp. Med. », 35, 1, 1939.
- [109] LIOTTA, « Riv. Clin. Ped. », 1, 1939.
- [110] SAJIA, « Rass. Fisiop. Clin. Ter. », 11, 8, 1939.
- [111] DRIGALSKY, « Klin. Woch. », 89, 1939.
- [112] DIENST, « Deutsch. Med. Woch. », 18, 1938.
- [113] COLLAZO, « Bioch. Zeitschr. », 134, 194, 1923; 136, 20, 1923.
- [114] BORGHI, « Bioch. e Ter. Sper. », 14, 6, 1927.
- [115] MONASTERIO, « Probl. Nutr. », 4, 1, 1927.
- [116] PALLADIN, « Klin. Woch. », 2, 1366, 1923.
- [117] MOURIGUAND, LEULIER e MICHEL, « Compt. Rend. Soc. Biol. Paris », 92, 271, 1925.
- [118] KREIMAR, « Arch. Exp. Path. u. Pharm. », 176, 326, 1934.
- [119] ARMENTANO, BENSAUT, HAMORI e KORANYI, « Zeitschr. Exp. Med. », 96, 321, 1935.
- [120] STOICESCO e GINGOLD, « Acad. Med. Roum. », 1, 130, 1936.
- [121] TARSITANO e SPENA, « Rif. Med. », 38, 1936.
- [122] ASINELLI, « Giorn. R. Acc. Med. Torino », 99, 81, 1936.
- [123] DESSY e CATAGNI, « La diagnosi », 16, 110, 1936.
- [124] ADDARI, « Arch. Sc. Biol. », 22, 399, 1937.
- [125] FRADA, « Bioch. e Ter. Sperim. », 4, 125, 1937.
- [126] DE LUCIA e MORELLI, « Bull. Soc. Ital. Biol. Sper. », 9, 607, 1937.
- [127] NEGRI, « Giorn. Clin. Med. », 18, 361, 1937.
- [128] OSHIMA, « Med. Klin. », 34, 262, 1938.
- [129] DE MARCHI, « Rif. Med. », 54, 895, 1938.
- [130] LENZI e BARBATO, « Rass. Int. Clin. e Ter. », 19, 24, 1938.
- [131] TURCHETTI, « Riv. Pat. Sper. », 3-4, 1938.
- [132] CANNAVÒ e ORTOLEVA, « Riv. San. Sic. », 26, 1156, 1938.
- [133] — « Sett. med. », 2, 1939.
- [134] BARTELHEIMER, « Med. Welt », 13, 117, 1939.
- [135] MAXIA, « Rif. Med. », 28, 1939.
- [136] WILLE, « Deut. Med. Woch. », 28, 1117, 1939.
- [137] BEST, JEPHCOTT e SCOTT, citt. da MASSON, « Union Méd. du Canada », 11, 1938.
- [138] SELYE, « Congr. of Am. Phys. Soc. », Baltimore, marzo 1938.
- [139] BOTSCHKAREFF e GRIGORIEFF, « Bioch. Zeitschr. », 215, 1927.
- [140] SCOTT, « Arch. Intern. Med. », 43, 393, 1929.

57820

~~335908~~







