

## 2. R. ANGELICO e M. QUINTILIANI - Azione dell'acido pantotenico sul contenuto in glicogeno epatico di ratti surrenectomizzati (\*).

**Riassunto.** — Gli AA. in ratti carenti di acido pantotenico e surrenectomizzati, hanno riscontrato che:

1) lo stato di digiuno provoca una caduta del tasso glicemico e del glicogeno epatico dello stesso ordine di grandezza di quella che si riscontra in animali normali surrenectomizzati;

2) la somministrazione di acido pantotenico, con le stesse modalità seguite per il rilievo dell'azione biologica degli ormoni corticali attivi sul ricambio glicidico, non modifica nè il tasso glicemico, nè il contenuto in glicogeno epatico;

3) il cortisone si dimostra capace di mantenere su un livello normale il tasso glicemico e di ricostituire una certa riserva di glicogeno epatico;

4) l'acido pantotenico somministrato in aggiunta al cortisone sembra ostacolare l'azione sulla ricostituzione del glicogeno epatico, senza peraltro provocare una contemporanea caduta del tasso glicemico.

**Résumé.** — Les Auteurs ont observé chez des rats en carence d'acide pantotenique et surrenectomisés que:

1) l'état de jeûne provoque une tombée du taux glycémique et du glycogène hépatique du même ordre de grandeur de celui qui se manifeste chez des animaux normaux surrenectomisés;

2) l'administration d'acide pantothenique, avec les mêmes modalités observée pour relever l'action biologique des hormones corticales actives sur le métabolisme glycidique, ne modifie ni le taux glycémique, ni le contenu en glycogène hépatique;

3) le cortisone se montre capable de maintenir sur un niveau à peu près normal le taux glycémique et de reconstituer une certaine réserve de glycogène hépatique;

4) l'acide pantotenique administré en surplus du cortisone semble mettre obstacle à l'action de reconstitution du glycogène hépatique, sans d'autre part provoquer une tombée contemporaine du taux glycemique.

**Summary.** — The Authors have ascertained in surrenectomized rats:

1) In pantothenic acid deficient adrenalectomized albino rats fasting causes a fall of blood glucose and of hepatic glycogen contents which

---

(\*) Comunicazione presentata al V Congresso Nazionale di Fisiologia di Torino il 23 settembre 1952.

did not show statistical differences from that observed in surrenectomized fasting rats;

2) pantothenic acid administered according to the same technique currently used for adrenocortical hormones active on glucidic metabolism did not result in any variation of blood glucose and hepatic glycogen contents;

3) cortisone acetate administered by subcutaneous injection maintained normal levels of blood glucose and partially reconstituted hepatic glycogen storage;

4) simultaneous administration of pantothenic acid appeared to prevent the action of cortisone on glycogen hepatic content without however inducing a parallel drop of glucose blood rate.

**Zusammenfassung.** — Die Autoren haben festgestellt, dass bei Ratten mit Surrenectomie und Pantothensäure Mangel:

1) Fasten ein Abflauen der Glycemrate und des Leberglycogens im selben Verhältnis hervorruft wie in anderen Tieren mit Surrenectomie;

2) die Zuführung von Pantothensäure, die demselben System folgte, welches zur Feststellung der biologischen Aktion kritisch aktiver Hormone auf den Carbohydrat-Stoffwechsel dient, keineswegs weder das Glycemverhältnis, noch den Leberglycogengehalt ändert;

3) Cortisone imstande ist, die Glycemrate gleich zu erhalten und eine gewisse Reserve von Leberglycogen zu bilden;

4) Pantothensäure, die als Nebenmittel mit Cortisone verabfolgt wurde, den Einfluss von Cortisone beim Wiederaufbau des Leberglycogens zu hindern scheint, ohne jedoch eine gleichzeitiges Absinken der Glycemrate zu verursachen.

---

Le esperienze di DUMM e RALLI <sup>(1,2,3)</sup> hanno dimostrato che il pantotenato di calcio, somministrato alla dose di 4-6 mg giornalieri, è capace di mantenere in vita per 150 giorni e con normale ritmo di crescita, nella percentuale del 50%, ratti surrenectomizzati dopo 30 giorni di alimentazione con dieta purificata priva di acido pantotenico. In tali condizioni sperimentali il potere dell'acido pantotenico appariva superiore a quello dell'acetato di desossicorticosterone e degli estratti totali

---

(<sup>1</sup>) Endocrinology, 39, 225, 1946.

(<sup>2</sup>) Endocrinology, 43, 283, 1948.

(<sup>3</sup>) Feder. Proc., 9, 34, 1950.

di surrene, ma era condizionato alla somministrazione giornaliera di cloruro di sodio. Gli AA. ritennero che l'azione protettiva fosse legata al mantenimento del bilancio idro-salino, ovvero alla capacità di proteggere in qualche modo i ratti dal disturbo del metabolismo degli idrati di carbonio consecutivo alla surrenectomia. Quest'ultima ipotesi era suffragata dal fatto che, sottoponendo gli stessi animali al test del nuoto, sotto l'azione dell'acido pantotenico si aveva solo una lieve caduta del tasso glicemico.

Sulla possibilità che questa vitamina adempia ad un ruolo di una certa importanza nel metabolismo degli idrati di carbonio esistono numerose ricerche, fra le quali ricordiamo per la loro importanza quelle della scuola di LIPMANN (<sup>4, 6, 5</sup>) sulla natura e funzione del coenzima A, della cui molecola entra a far parte l'acido pantotenico.

Nella presente ricerca abbiamo studiato l'influenza dell'acido pantotenico sul contenuto in glicogeno epatico di ratti carenti surrenectomizzati.

Ratti albini, di sesso maschile e del peso medio di 65-70 grammi, sono stati tenuti per 32 giorni a dieta sintetica purificata, priva di acido pantotenico, della seguente composizione:

Saccarosio . . . . .	67 %
Caseina priva di fattori idrosolubili . . . . .	18 %
Miscela salina O.M. . . . .	4 %
Burro . . . . .	9 %
Olio di fegato di merluzzo . . . . .	2 %

con l'integrazione vitaminica per Kg. di dieta di

Tiamina cloridr. . . . .	mg 10
Riboflavina . . . . .	» 20
Piridossina . . . . .	» 20
Acido nicotinico . . . . .	» 100
Acido paraaminobenzoico . . . . .	» 100
Acido ascorbico . . . . .	» 100
Colina clor. . . . .	» 200
Inositolo . . . . .	» 200
Menadione sodio bisolf. . . . .	» 50
$\alpha$ -tocoferolo . . . . .	» 100
Linoleato di etile . . . . .	g 10

(<sup>4</sup>) J. Biol. Chem., 167, 869, 1947.

(<sup>5</sup>) J. Biol. Chem., 177, 97, 1948.

(<sup>6</sup>) Feder. Proc., 10, 209, 229, 238, 300, 1951.

Gli animali sono stati quindi sottoposti a surrenectomia bilaterale, secondo la tecnica di INGLE e GRIFFITH (7), e mantenuti per quattro giorni alla stessa dieta con l'aggiunta di una soluzione all'1% di cloruro sodico come acqua da bere.

Per la valutazione dell'influenza dell'acido pantotenico sul contenuto in glicogeno epatico abbiamo seguito la tecnica proposta da REINICKE e KENDALL (8) e modificata da OLSON e coll. (9) per il dosaggio biologico dei corticosteroidi glico-attivi.

Al mattino del quarto giorno dopo l'intervento agli animali superstiti è stato tolto il cibo; al mattino successivo si è tolta anche l'acqua. Un gruppo è stato lasciato come controllo senza trattamento. A un secondo gruppo l'acido pantotenico è stato somministrato, sotto forma di pantotenato di calcio, alla dose totale di mg 8 per animale, in 4 dosi parziali di 2 mg iniettate ogni due ore per via sottocutanea, nel volume di cm<sup>3</sup> 0,50 di soluzione acquosa. Due ore dopo l'ultima iniezione gli animali sono stati sacrificati per decapitazione, previa leggera narcosi cloroformica. Si è proceduto al prelevamento del sangue per la determinazione del tasso glicemico e di circa 1 g del lobo sinistro del fegato per il dosaggio del glicogeno.

Le determinazioni del glucosio sono state eseguite col metodo di MILLER e VAN SLYKE (10); quelle del glicogeno col metodo di GOOD, KRAMER e SOMOGYI (11) con la modificazione di STADIE e HAUGARD (12). I valori di glicogeno sono stati espressi in mg di glucosio, ottenuto dopo idrolisi acida, per 100 grammi di fegato.

I risultati ottenuti sono riportati in valori medi  $\pm$  E.S. nella seguente tabella N. 1.

TABELLA 1.  
Valori medi  $\pm$  E. S.

Gruppo	Numero animali	Pesi medi g		Trattamento	Glicogeno epatico mg % g di fegato	Tasso glicemico mg %
		inizio	32° giorno			
I	6	64 $\pm$ 3,28	113 $\pm$ 7,79	—	23,80 $\pm$ 2,63	60 $\pm$ 4,10
II	7	68 $\pm$ 4,17	93 $\pm$ 4,17	Pantotenato di calcio	22,33 $\pm$ 1,99	62 $\pm$ 2,27

(7) The rat in Laboratory investigation - Lippincott, Philadelphia, 1942.

(8) Endocrinology, 31, 573, 1942.

(9) Endocrinology, 35, 430, 1944.

(10) J. Biol. Chem., 414, 583, 1936.

(11) J. Biol. Chem., 100, 485, 1932.

(12) J. Biol. Chem., 188, 167, 1951.

Con e risulta dai dati suesposti non esistono differenze significative fra le medie dei valori del tasso glicemico e del glicogeno epatico fra i ratti di controllo e quelli trattati con acido pantotenico.

Ci è sembrato pertanto utile accertare se nelle condizioni di carenza da noi stabilite esistesse o no la possibilità di una ricostituzione delle riserve di glicogeno epatico con la somministrazione di un corticosteroide glicoattivo, il 17-idrossi, 11-deidrocorticosterone (cortisone).

Un terzo e un quarto gruppo di ratti, nelle stesse condizioni sperimentali dei precedenti, sono stati rispettivamente trattati al quinto giorno dopo la surrenectomia con cortisone e con cortisone più acido pantotenico. Il cortisone, sotto forma di acetato, è stato somministrato per via sottocutanea in soluzione oleosa alla dose totale di 1 mg per animale, in 4 dosi parziali di mg 0,25, nel volume di cm<sup>3</sup> 0,25; il pantotenato di calcio come nelle prove precedenti. Agli animali riceventi entrambe le sostanze queste sono state somministrate separatamente e nello stesso momento.

I risultati ottenuti sono riportati in valori medi  $\pm$  E.S. nella seguente tabella N. 2.

TABELLA 2.  
Valori medi  $\pm$  E. S.

Gruppo	Numero animali	Pesi medi g		Trattamento	Glicogeno epatico mg % g di fegato	Tasso glicemico mg %
		inizio	32° giorno			
III	9	70 $\pm$ 6,00	117 $\pm$ 7,67	Cortisone	168,65 $\pm$ 28,81	99 $\pm$ 4,00
IV	14	69 $\pm$ 2,94	114 $\pm$ 4,28	Cortisone + Pantotenato di calcio	45,95 $\pm$ 10,08	98 $\pm$ 1,87

Come risulta dall'esame dei dati surriportati, mentre non si notano differenze significative fra i valori medi del tasso glicemico nei due gruppi, esiste una notevole differenza fra il contenuto medio in glicogeno epatico degli animali trattati col solo cortisone e quello degli animali che insieme al cortisone hanno ricevuto l'acido pantotenico. La prova di significatività della differenza fra le medie dei due gruppi ha dato un  $t = 2,18$ , a cui corrisponde un  $P = 0,043$ , che sta ad indicare una netta positività. Pertanto mentre il cortisone si dimostra capace di reintegrare, sia pure parzialmente, le riserve di glicogeno epatico, la som-

ministrazione contemporanea dell'acido pantotenico sembra inibire in qualche modo questa azione.

In conclusione, in ratti carenti di acido pantotenico e surrenectomizzati:

1) lo stato di digiuno provoca una caduta del tasso glicemico e del glicogeno epatico dello stesso ordine di grandezza di quella che si riscontra in animali normali surrenectomizzati;

2) la somministrazione di 8 mg di pantotenato di calcio, con le stesse modalità seguite per il rilievo della azione biologica degli ormoni corticali attivi sul ricambio glicidico, non modifica nè il tasso glicemico, nè il contenuto in glicogeno epatico;

3) il cortisone si dimostra capace di mantenere su un livello normale il tasso glicemico e di ricostituire una certa riserva di glicogeno epatico;

4) l'acido pantotenico somministrato in aggiunta al cortisone sembra ostacolarne l'azione sulla ricostituzione del glicogeno epatico, senza peraltro provocare una contemporanea caduta del tasso glicemico.