

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 6 (1950)

Heft: [1]: Giornate mediche italo-svizzere = Journées médicales italo-suissees = Italienisch-schweizerische medizinische Tagung

Artikel: Antagonismi biologici e sindromi carenziali da squilibrio vitaminico

Autor: Chini, V.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-309015>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. [Siehe Rechtliche Hinweise.](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. [Voir Informations légales.](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. [See Legal notice.](#)

Download PDF: 06.02.2025

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Istituto di Clinica Medica della Università di Bari
Direttore: *V. Chini*

Antagonismi biologici e sindromi carenziali da squilibrio vitaminico

V. Chini

Durante la cura di alcune avitaminosi è stato osservato il seguente fatto a tutta prima assai singolare: mentre regrediscono i sintomi morbosi in atto con l'uso, generalmente ad alte dosi, della vitamina specifica, possono comparire i segni di un'altra avitaminosi.

Osservazioni di questo genere non sono più affatto rare: esse quindi non possono essere espressione semplicemente del caso: devono riconoscere un fondamento biologico patogenetico determinante.

A scopo di chiarezza ricordo qualche segnalazione assai dimostrativa che permette di renderci conto dell'essenza del fenomeno: si è osservata la comparsa di quadri di pellagra in soggetti con polineurite curati con alte dosi di tiamina (7, 46, 77); reciprocamente si può avere comparsa di segni di polineurite o di beriberi in soggetti, generalmente pellagrosi, curati con alte dosi di niacina (71, 85, 87). Negli stessi pellagrosi o in altri malati, dopo terapia con niacina o tiamina, possono comparire segni di ariboflavinosi (22, 46 a, 81, 88), e analogamente forti dosi di riboflavina in soggetti con ariboflavinosi possono far comparire segni di pellagra o di polineurite (6, 48).

Fatti di questo genere si riscontrano in modo particolare per carenza di alcune vitamine del complesso B; sono però segnalati anche quadri pellagrosi comparsi dopo uso di forti dosi di acido ascorbico (75, 77); altre osservazioni riguardano casi di scorbutto in pellagrosi trattati con PP e in beriberici trattati con B₁ (85).

Non è necessario elencare qui la casistica di cui dispone la letteratura. Essa è in massima parte riportata in lavori del mio collaboratore *C. Malaguzzi-Valeri* (49, 50). Ricordo soltanto che da quando abbiamo portato l'attenzione su questo campo d'indagine, abbiamo noi stessi potuto raccogliere casi di questo tipo assai dimostrativi. Vi sono circostanze particolari nelle quali si può talvolta provocare a piacere – per così dire – la comparsa di segni di carenza di determinate vitamine con l'uso

— generalmente in eccesso — di altre vitamine. Ciò riesce talvolta particolarmente evidente di fronte a quadri carenziali complessi. In casi di questo genere possiamo trovarci di fronte a sintomi molteplici, alcuni dei quali dovuti a carenza di un determinato fattore, altri, a carenza di altri fattori. Curando l'un segno, si vedono peggiorare gli altri; passando alla cura di quest'ultimi, si può assistere alla ricomparsa del primo. In qualche caso questi singolari comportamenti venivano da noi previsti e furono poi confermati dall'osservazione, a documentare che non si tratta affatto di pura casualità ma di fenomeni biologici molto più complessi e più profondi.

Questi fatti, nel loro insieme, sono stati raggruppati da C. Malaguzzi-Valeri sotto il termine di «*antagonismi vitaminici da squilibrio*», concetto questo attualmente accettato da più parti (3-5, 46 a, 69, 74 a).

Analizzando un pò a fondo la letteratura al riguardo si possono cogliere delle relazioni che legano tra loro questi fatti ancora in gran parte isolati e slegati; e già dall'esperienza clinica si può trarre la guida per adeguate interpretazioni patogenetiche e per l'indicazione di riprove sperimentali.

Queste relazioni possono essere così espresse:

1° Gli *antagonismi vitaminici da squilibrio*, interessano generalmente *vitamine del complesso B*; vitamine, che sono abitualmente unite in natura negli stessi alimenti e in rapporti tra loro abbastanza fissi.

2° Queste vitamine esplicano generalmente *azione tra loro sinergica in condizioni normali* e non antagonista.

3° La sintomatologia clinica provocata dallo squilibrio non dipende dal fattore dato in eccesso (come sarebbe se si trattasse di semplice ipervitaminismo) ma da quello che viene a trovarsi in difetto.

4° Antagonismi da squilibrio si possono più raramente verificare anche tra vitamine del complesso B e vitamina C: si tratta di sostanze che interessano tutte assai da vicino i processi ossidoriduttivi dei tessuti.

5° Perchè questi antagonismi si esplichino occorre che siano soddisfatte alcune condizioni: somministrazione in eccesso di una vitamina; carenza, larvata, latente, di altri fattori vitaminici.

In queste condizioni un eccesso di un fattore vitaminico fungerebbe da «*rivelatore*» clinico di una ipovitaminosi ancora asintomatica o subclinica come dicono gli autori americani. In condizioni normali è infatti grandemente difficile provocare squilibri clinicamente evidenziabili (2, 42).

Da quanto detto è evidente che questi antagonismi vitaminici da squilibrio non rappresentano che una parte di un più vasto capitolo di biologia vitaminica: quello che è stato indicato da Mitolo col termine di «*correlazioni intervitaminiche*».

Mi sembra doveroso ricordare qui, sia pur brevemente, l'opera di *M. Mitolo*, che per primo ha affrontato questo argomento con chiara visione dell'importanza del problema e con indagini sperimentali adeguate.

Precedenti indagini, non prive talvolta di significato, erano rimaste isolate, frutto spesso di osservazioni casuali. Ma questo nostro fisiologo studiò il problema in maniera sistemica indagando sperimentalmente gli effetti di un forte squilibrio vitaminico: «Un regime che risulti del tutto carenzato per un fattore vitaminico, mentre sia ipervitaminato rispetto ad un altro o più fattori costituisce il mezzo migliore per provocare un notevole squilibrio vitaminico» (*Mitolo* [63]). Così *Mitolo* poté dimostrare che quando la cavia in avitaminosi C riceve un eccesso di vitamina A, alcuni segni dello scorbuto sono più netti e compaiono più precocemente, mentre altri non si presentano affatto: ratti a dieta rachitogena muoiono più rapidamente se trattati con eccesso di vitamina C o di complesso B, ecc.; e concluse dalle sue prime fondamentali osservazioni che «squilibrio fortemente dal punto di vista vitaminico, le diete sintetiche (soppressione totale di una vitamina ed aggiunta di una dose eccessiva di un'altra o di più altre), si riescono a modificare, talvolta profondamente, in senso favorevole o sfavorevole, i quadri clinici ed anatomo-patologici propri delle singole avitaminosi sperimentali» (63). Da queste prime ricerche, a quelle successive sui rapporti tra vitamina B₆ da un lato e B₁ e B₂ dall'altro (64), sul contegno di axeroftolo e β -carotene in corso di avitaminosi C (65) e A + B₁ (66), sino a quelle relative ai rapporti sinergici tra acido ascorbico e aneurina (67), e tenuto conto delle osservazioni confermatrice ed estensive di allievi (14, 15, 18, 60, 68, 78), l'opera di *Mitolo* appare in primo piano densa di osservazioni e di risultati.

Lo studio sperimentale degli antagonismi vitaminici da squilibrio è soltanto ai suoi inizi: esso riguarda fattori del complesso B il che è giustificato dal fatto che anche clinicamente le osservazioni fondamentali e più chiare si riferiscono precisamente a questi fattori.

Le principali ricerche sperimentali al riguardo mi sembrano quelle condotte nel mio istituto da parte di *Malaguzzi-Valeri* e collaboratori e di *Perosa*.

Le linee direttive fondamentali di queste ricerche sono state in linea di massima le seguenti:

1° Indagare nell'uomo normale gli effetti di somministrazione in eccesso di un fattore sul metabolismo di altri fattori dello stesso complesso B.

2° Ricercare in animali carenzati se un iperdosaggio di un fattore vitaminico facilita o aggrava la comparsa di sindromi carenziali.

Queste indagini hanno permesso di portare notevoli contributi alla miglior conoscenza di questo importante capitolo di vitaminologia.

Mi limiterò qui a ricordarne i risultati fondamentali completandoli con quelli di altre ricerche condotte anche da altri autori. Le sole ricerche sperimentali di questo tipo precedenti a quelle condotte nel mio istituto, mi risultano essere quelle di *Delachaux*.

Delachaux (19) ha dimostrato nel 1939 che dosi elevate di C provocano diminuzione della eliminazione urinaria di B₁ e B₂; e che un iperdosaggio di B₁ provoca aumento di eliminazione di B₂ e viceversa (20).

Le ricerche condotte nel mio istituto hanno dimostrato:

a) forti dosi di aneurina provocano in soggetti normali la scomparsa o la nettissima diminuzione della eliminazione urinaria di acido nicotinicum anche se questo viene somministrato in dosi di una certa entità (*Malaguzzi-Valeri, Conese e Putignano* [54]); (fatti questi confermati da *Kühnau* [45] e da *Ciusa* [11]). Si provoca altresì diminuzione di acido nicotinicum nel liquor (55) e nel fegato di ratto (56) (*Malaguzzi-Valeri e Neri*); questi fatti suggeriscono che in tali condizioni l'ac. nicotinicum viene nell'organismo distrutto o trasformato in trigonellina o in acido nicotinurico, in forma cioè fisiologicamente inattiva, il che è stato poi dimostrato da *Kühnau* e da *W. Ciusa*.

Anche un eccesso di riboflavina provoca diminuzione dell'eliminazione urinaria di ac. nicotinicum (*Malaguzzi-Valeri e Conese* [52]); la somministrazione di forti dosi di ac. nicotinicum provoca perdita notevole di B₁ con le urine (*Malaguzzi-Valeri e Conese* [53]) (ricerche analoghe sono di *Najjar e Holt* [70]), e anche di B₂ (*Malaguzzi-Valeri e Sorrenti* [59]), in pieno accordo con le ricerche di *Klopp* e coll. (42). *Malaguzzi-Valeri e Sorrenti* hanno anche dimostrato una corrispondente diminuzione del contenuto in lattoflavina nel fegato di ratti¹).

Queste ultime ricerche documentano e precisano meglio la precedente osservazione di *Hirt e Wimmer* (39) i quali videro che reni e fegato di ratti intossicati con acido nicotinicum non danno più la normale fluorescenza verde-gialla alla luce ultravioletta, precisamente per allontanamento dalle cellule della riboflavina (*Karasek* e coll. [42] hanno dimostrato che la «tossicità» dell'ac. nicotinicum è anche legata ai rapporti tra acido nicotinicum e riboflavina).

¹) Secondo *Travia* e coll. (89) B₁ e B₆ aumentano l'eliminazione urinaria di B₂; PP non provoca alcuna modificazione. Nessun'azione sul contenuto in riboflavina del fegato di ratti osservarono *Malaguzzi-Valeri e Ramunni* (58) da parte dell'ac. para-amino-benzoico.

c) Dal punto di vista sperimentale *Perosa* (72) ha potuto dimostrare che l'ac. nicotinico somministrato in forti dosi a colombi a dieta povera o priva di aneurina accelera e favorisce l'insorgenza del quadro del beriberi e lo rende più grave.

Analoghi risultati si ottengono in analoghe condizioni con forti dosi di vitamina B₂ (73) e forse anche di vitamina E¹). *Malaguzzi-Valeri* e *Perosa* (57) sottolineano poi l'importanza del fatto, per ora inspiegabile, che in queste ricerche sperimentali la sindrome avitaminosica favorita e aggravata da squilibrio vitaminico non è più sensibile al trattamento curativo specifico: nelle nostre esperienze il quadro risultò irreversibile. Osservazioni in un certo senso analoghe, successive a quelle di *Perosa*, sono state fatte da *Hight* e *West* (38): questi AA. hanno osservato il fatto singolare che cavie scorbutiche alle quali si somministrano forti dosi di aneurina presentano dei sintomi che non regrediscono con il ritorno alla dieta normale o con la somministrazione di acido ascorbico, ma che, una volta comparsi, conducono inevitabilmente a morte gli animali. In verità queste cavie muoiono non con i soli sintomi dello scorbuto, ma presentando anche alterazioni complesse della masticazione e deglutizione. Del resto, anche *Mitolo* (63) aveva osservato nelle sue esperienze modificazioni del quadro clinico ed anatomico dello scorbuto per eccesso di B₁.

In base ai dati clinici prima ricordati e in base al risultato di questa serie di esperienze in gran parte condotte nel mio istituto, si è autorizzati ad affermare l'esistenza di questi antagonismi vitaminici da squilibrio e a riconoscerne un sufficiente fondamento sperimentale.

Si tratta ora di indagare l'intimo meccanismo patogenetico di questi fatti, di vedere cioè come mai in determinate condizioni l'uso di un fattore vitaminico provoca la comparsa di segni dovuti alla carenza di altri fattori. Anzitutto queste particolari «condizioni» sono rappresentate da:

1^o somministrazione in eccesso di un fattore vitaminico; 2^o contemporaneo stato larvato di ipovitaminosi di altri fattori (dal quale dipende il quadro clinico reso manifesto dall'eccesso del primo fattore). Si tratta quindi di interventi terapeutici su quadri clinici sin da principio complessi con sindromi carenziali in parte evidenti (quelle che richiedono un trattamento con un determinato fattore) e in parte latenti (quelli che poi vengono resi manifesti).

Non è mio intendimento scendere ad una approfondita analisi delle varie teorie che sono state formulate per la spiegazione di questi «antagonismi».

¹) Ricerche di *Richards* hanno dimostrato che forti dosi di tiamina facilitano la comparsa di convulsioni in ratti tenuti a dieta povera di piridossina.

Una interpretazione soddisfacente deve tendere a dare la spiegazione di tutti i fatti osservati in questo campo.

Dico subito che una tale interpretazione precisa ancora ci sfugge.

Per alcuni antagonismi, quali quelli che si verificano tra aneurina, lattoflavina e acido nicotinico, si presenta suggestiva la idea di *Kühnau*. Secondo questo autore B₁, B₂ e PP agiscono tutti in combinazione con acido fosforico: l'eccesso di un fattore ne sposterebbe un altro dalla combinazione fosforica per azione di massa rendendolo inutilizzabile e facendolo eliminare. Nel caso che il fattore spostato sia l'acido nicotinico, esso si eliminerebbe in gran parte non come tale, ma come trigonellina (metil-betaina dell'acido nicotinico), dopo aver agito perciò da ricettore di metili labili. Secondo *Kühnau* la coppia acido nicotinico-trigonellina fungerebbe da sistema in equilibrio di metili labili (analogamente ai gruppi metionina-omocisteina, colina-colamina, betaina-glicina, ecc.).

Questa idea è avvalorata dalle ricerche di *Ciusa* e di *Ciusa e Cristini* (12, 13), secondo i quali il processo di metilazione dell'ac. nicotinico e sua trasformazione in trigonellina sono precisamente favoriti dall'aneurina. Ed infatti se si somministrano sostanze ricche di metili labili, l'aneurina non provoca più scomparsa di acido nicotinico dalle urine. Un dato indiretto a favore di questa ipotesi si ricava anche dal fatto che in conigli a dieta povera di colina, una forte somministrazione di B₁ accelera le lesioni degenerative del fegato, provocate da dieta povera di metili labili (1, 47).

Questa teoria può spiegare qualcuno di questi antagonismi ma non tutti.

Più soddisfacente è la teoria (*Kühnau e Schroeder, Perosa, Malaguzzi-Valeri*) secondo la quale questi antagonismi sarebbero dovuti ad una accelerazione delle reazioni intermedie delle ossidazioni intraorganiche. Le vitamine tra cui si verificano gli antagonismi da squilibrio agiscono tutte nei processi ossidoriduttivi a catena che si svolgono a carico dei glucidi nel muscolo, catalizzando, quali costituenti di vari enzimi, diversi successivi passaggi della catena stessa. L'eccesso di una di queste vitamine dovrebbe condurre ad eccessiva formazione del corrispettivo enzima e ad acceleramento della corrispondente reazione. Le reazioni a monte verrebbero facilitate dal rapido smaltimento dei prodotti, quelle a valle da una maggiore formazione di substrato, per la legge dell'azione delle masse. Gli enzimi delle reazioni così accelerate si vengono a trovare impiegati in maggiori quantità e così le vitamine che li costituiscono: se queste sono scarse, possono comparire i segni della relativa carenza.

Recenti osservazioni condotte nel mio istituto (*Malaguzzi-Valeri e*

Sorrenti) tendono a documentare che forti dosi di acido nicotinico provocano aumento della differenza tra la glicemia arteriosa e la glicemia venosa, il che sarebbe in accordo con un aumento delle ossidazioni intraorganiche (dati più precisi si potrebbero avere con il metodo di *Warburg*).

Seguendo questi concetti, molte cose possono essere spiegate, ma altrettanti punti rimangono ancora profondamente oscuri. E' molto difficile, per esempio, spiegare la irreversibilità di alcuni quadri sperimentali in cui l'avitaminosi fu accelerata e aggravata da uno squilibrio (esperienze di *Perosa*, *Malaguzzi-Valeri* e *Perosa*, *Hight* e *West*).

Altro elemento di oscurità è quello che emerge dai recenti dati relativi a certi effetti osservati in seguito a terapia con acido folico.

Sulla base di osservazioni oramai abbastanza numerose, si può attualmente affermare che l'uso di notevoli dosi di *acido folico* può essere seguito dalla comparsa di *lesioni talvolta anche rapidissime a carico del sistema nervoso*.

Si tratta generalmente dell'insorgere brusco di quadri di mielosi funicolare in anemici perniciosi (5, 16, 17, 21, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 33, 34, 44, 62, 76, 84, 91, 92 a, 93) assai raramente in casi di sprue (17, 92). Talvolta si tratta di accentuazione di disturbi già preesistenti (16, 37). In qualche caso l'acido folico risultò responsabile non solo di quadri di mielosi funicolare, ma anche di polineurite resistente alla vitamina B₁ (trattamento con acido folico e piridoxina) (17); e in qualche caso di sprue comparve dopo uso di acido folico un quadro pellagroso (17) che non cedette all'uso di acido nicotinico, ma solo agli estratti epatici.

L'interpretazione di questi fatti è tuttora oscura. Si è pensato ad un'azione tossica dell'ac. folico direttamente sul sistema nervoso; secondo *Ross* l'ac. folico entrerebbe in azione competitiva con l'acido l (+) glutammico, la cui importanza per il metabolismo del tessuto nervoso è ammessa da più parti. Ma questa azione tossica o anche competitiva non è stata dimostrata (29 a-41).

E' tuttavia molto probabile che ci si trovi anche qui di fronte ad aspetti particolari di antagonismi vitaminici da squilibrio e ciò anche per il fatto che mielosi funicolare «da acido folico» si riscontra più frequentemente in alcune malattie (an. per.) che non in altre (sprue) anche se in queste ultime la cosa è possibile (83-86).

Il fatto che l'acido folico possa provocare quadri carenziali molteplici (mielosi funicolare, polineurite, pellagra); che questi quadri carenziali possano insorgere in condizioni morbose diverse (anemia perniciosa, sprue, anemia macrocitica [36], nelle quali è dimostrata la contemporanea presenza di carenze vitaminiche molteplici [8, 61]); la resistenza

di alcune carenze così provocate al trattamento vitaminico ritenuto specifico (B₁, PP), sono tutti elementi che permettono precisamente di avvicinare questi effetti dell'acido folico agli antagonismi vitaminici da squilibrio, come è stato in parte accennato da *Davidson* e più chiaramente da *Baserga* e *Astaldi* e specialmente da *Malaguzzi-Valeri* (51)¹).

Del resto, anche per la mielosi funicolare da più parti si pensa ad una patogenesi carenziale²).

Lo studio di questi effetti dell'acido folico ha maggiormente accentuato in questi ultimi tempi (9-23, 33-82, 92 a) questa tendenza. Se anche i ricordati effetti dell'acido folico devono entrare nel capitolo degli antagonismi vitaminici da squilibrio, altri problemi sorgono e sono di difficile soluzione:

Si deve pensare che anche l'acido folico abbia qualche relazione con i processi di ossido-riduzione a cui partecipano le altre vitamine del complesso B: forse esso è necessario per la sintesi o il funzionamento dei fermenti del sistema citocromo-citocromo ossidasi (*Malaguzzi-Valeri* [51]; *Perosa* [74]). (Possono essere qui utilizzati i dati relativi all'azione competitiva dei sulfamidici con l'ac. p. amino benzoico per la sintesi dell'ac. folico [*Woolley, Lampen* e *Jones*], e le osservazioni di *Vannotti* circa la inibizione sulfamidica sui complessi ferro-porfirinici.)

Dato poi che la terapia degli effetti dannosi dell'ac. folico consiste nell'uso fino ad ora soltanto di estratti epatici, è evidente che gli estratti epatici devono in qualche modo ingranare nei processi ossido-riduttivi dei tessuti (*Perosa* [74]).

Mentre l'osservazione clinica e la ricerca sperimentale portano sempre più a rendere fondata l'idea dell'esistenza di antagonismi vitaminici da squilibrio, grandemente difficile ci appare la loro interpretazione biologica. Quando questi antagonismi risultavano presenti solo tra alcune vitamine, per esempio tra B₁ e PP, qualche logica interpretazione del fatto poteva essere formulata. Ora che in questo capitolo sembrano entrare anche altri fattori di cui per giunta non conosciamo l'esatta struttura (estratti epatici) nè l'intimo meccanismo d'azione, un'interpretazione dei fatti si rende sempre più oscura e difficile.

Con tutto ciò e anzi forse anche proprio per questo, il capitolo degli antagonismi da squilibrio ci appare in tutta la sua suggestiva bellezza.

Forse esso ci rappresenta un mezzo per battere nuove vie alla ricerca dell'intimo meccanismo d'azione di alcune vitamine e per considerare

¹) In qualche caso è stato osservato peggioramento di mielosi funicolare dopo uso di forti dosi di vitamina B₁ (40).

²) Hanno forse importanza favoritrice anche fattori costituzionali (80).

sotto punti di vista nuovi alcuni quadri morbosici carenziali. Ma soprattutto la conoscenza di questi fatti ha indubbia importanza dal punto di vista pratico clinico.

Dal punto di vista clinico-patogenetico va ricordato che noi vediamo oggi in alcuni quadri carenziali sempre più il convergere di elementi determinanti molteplici di cui talvolta la « carenza » vitaminica specifica in senso stretto non è il fattore nè determinante nè fondamentale¹⁾.

Dal punto di vista terapeutico, l'importanza pratica di tutte queste osservazioni non ha bisogno di essere in particolar modo sottolineata: essa risulta da sè.

Il fabbisogno vitaminico non è un valore fisso; ai vari fattori che influenzano la sua variabilità, dobbiamo ora aggiungere quello dei reciproci rapporti tra varie vitamine.

In condizioni patologiche questi rapporti possono essere profondamente modificati e dobbiamo tenerne conto nella terapia e particolarmente in quei casi in cui esistono carenze molteplici latenti; con l'uso di alte dosi di una determinata vitamina possiamo rendere ancora più profondi questi squilibri che possono essere spesso preveduti e che comunque vanno tempestivamente riconosciuti per essere terapeuticamente compensati. Giustificata appare in questi casi la tendenza a curare sindromi carenziali complesse con associazioni vitaminiche (*Schroeder e Kühnau*) o meglio ancora anche con lievito ed estratti epatici (*Gillman e Gillman*).

Riassunto

L'osservazione clinica porta a riconoscere l'esistenza di quadri di tipo carenziale che compaiono in soggetti sottoposti a trattamento — con dosi generalmente eccessive — di altri fattori vitaminici: si possono così osservare segni di carenza di niacina in soggetti trattati con alte dosi di aneurina e vice-versa, ecc. Si può parlare di un vero « Antagonismo vitaminico da squilibrio » e di conseguenti « *Sindromi carenziali da squilibrio vitaminico* ».

Questi antagonismi si osservano in modo particolare tra vitamine del complesso B, che sono abitualmente tra loro sinergiche; talvolta anche tra queste vitamine e la vitamina C, tra vitamine cioè che interferiscono nei processi ossido-riduttivi cellulari. Ciò può costituire ele-

¹⁾ Si tengano presenti le osservazioni relative all'importanza di fattori alimentari non-vitaminici nel modificare l'azione delle vitamine e nel determinare quadri carenziali anche in assenza di vera carenza (v. le osservazioni di *Gounelle* sulla pellagra: iperconsumo di niacina in soggetti che ricevono razione insufficiente in determinati aminoacidi: v. ivi letteratura; le ricerche sperimentali di *Aschkenasy* e *Mignot*: ratti a regime sintetico equilibrato presentano un arresto della crescita allorchè si aggiunge alla dieta un eccesso di Nicotamide).

mento per tentativi di interpretazione del fenomeno, interpretazione che rimane tuttora grandemente oscura.

Il problema è stato, in maniera sistemica, per la prima volta affrontato e studiato dal punto di vista sperimentale nel mio Istituto per opera di *Malaguzzi-Valeri* e collaboratori (*Perosa, Conese, Putignano, Neri, Ramunni*): è stata così fornita una solida base sperimentale nello studio di questi «antagonismi da squilibrio».

Secondo questa «dottrina» trovano sufficiente giustificazione molti fatti clinici osservati in corso di terapie vitaminiche. Alla luce di queste osservazioni si può tentare anche di interpretare con una certa fondatezza quei risultati singolari segnalati di recente in corso di terapia con acido folico (aggravamento o comparsa di segni di mielosi funicolare, di polineurite, di sindromi pellagrose). Considerato sotto questo punto di vista, lo studio di questi effetti sfavorevoli dell'acido folico, consente forse di arrivare ad una migliore conoscenza del meccanismo d'azione dell'acido folico stesso e anche degli estratti epatici e forse anche ad una più esatta interpretazione della patogenesi tuttora oscura della degenerazione combinata dei cordoni posteriori del midollo.

Queste nozioni hanno chiaro riferimento pratico; esse devono servire di guida nella terapia vitaminica, durante la quale si deve cercare di evitare specialmente tra vitamine del complesso B ogni eccessivo squilibrio, le cui conseguenze possono essere grandemente dannose.

Ciò appare anche da osservazioni sperimentali dei miei collaboratori *Malaguzzi-Valeri* e *Perosa*, dalle quali risulta che una sindrome carenziale (per esempio, beri beri del piccione) favorita da squilibrio vitaminico (eccesso di B₂, PP, ecc.) è molto resistente e spesso del tutto insensibile al trattamento vitaminico specifico (B₁). Anche questo fatto appare d'interpretazione quanto mai difficile.

Zusammenfassung

Klinische Beobachtungen zeigen bei Patienten, die mit anderen Vitaminfaktoren in extrem hohen Dosen behandelt wurden, das Auftreten von Mangelzuständen: so kann man Zeichen von Niacin-Mangel bei Leuten beobachten, die mit hohen Dosen Aneurin behandelt wurden, und umgekehrt. Man kann von einem richtigen «Vitamin-Antagonismus durch Gleichgewichtsstörung» und folglich von einem Mangelsyndrom auf Grund einer Gleichgewichtsstörung im Vitaminhaushalt sprechen.

Diese Antagonismen werden besonders zwischen den Vitaminen des B-Komplexes, die gewöhnlich synergisch wirken, beobachtet; sie bestehen auch zwischen den B- und C-Vitaminen, also zwischen Vitaminen, die die zellulären Oxydo-Reduktionsvorgänge beeinflussen.

Diese Tatsache hilft mit, die beschriebenen Phänomene zu erklären, wenn auch die Erklärung an sich noch unklar bleibt.

Das Problem wurde experimentell zum ersten Mal in meinem Institut systematisch von *Malaguzzi-Valeri* und seinen Mitarbeitern (*Perosa, Conese, Putignano, Neri* und *Ramunni*) bearbeitet. Diese Autoren haben so eine feste experimentelle Grundlage für die Erforschung dieser Antagonismen von Gleichgewichtsstörungen geschaffen.

Zahlreiche klinische Daten, die man im Verlaufe einer Vitaminbehandlung beobachten kann, können durch diese «Lehre» erklärt werden. Mit einem gewissen Recht kann man auch versuchen, die in letzter Zeit im Verlaufe der Behandlung mit Folsäure veröffentlichten Resultate (Verschlimmerung oder Erscheinen von Anzeichen einer funikulären Myelose, von Polyneuritis, von Pellagra) mit Hilfe dieser Beobachtung zu erklären. Die Erforschung dieser ungünstigen Effekte, von diesem Gesichtswinkel aus betrachtet, erlaubt uns, den Wirkungsmechanismus der Folsäure und von Leberextrakten besser zu erkennen, und verschafft uns vielleicht eine genauere Interpretation der bis heute unklaren Pathogenese der kombinierten Degeneration der Rückenmarkshinterstränge.

Diese Kenntnisse haben praktischen Nutzen; sie dienen als Führer in der Vitamin-Therapie, während der man jede größere Störung des Gleichgewichtes, insbesondere zwischen den Vitaminen des B-Komplexes, die zu unangenehmen Folgen führen kann, vermeiden muß.

Diese Tatsache geht auch aus den experimentellen Arbeiten meiner Mitarbeiter *Malaguzzi-Valeri* und *Perosa* hervor, nach denen Mangelsyndrome (z. B. *Beri-Beri* der Taube), die durch eine Störung des Gleichgewichtes des Vitaminstoffwechsels (Überfluß an Vitamin B₂, PP, usw.) hervorgerufen wurden, durch die Behandlung mit dem spezifischen Vitamin (B₁) oft nicht zu beeinflussen sind. Diese Tatsache ist schwer zu erklären.

Résumé

L'observation clinique montre l'existence d'états de carence apparaissant chez des sujets traités par d'autres facteurs vitaminiques à doses généralement excessives: c'est ainsi qu'on peut observer des signes de carence en niacine chez des sujets traités par de hautes doses d'aneurine et vice versa, etc. On peut parler d'un vrai «antagonisme vitaminique par déséquilibre» et par suite, d'un syndrome carenciel dû à un déséquilibre vitaminique.

Ces antagonismes s'observent particulièrement entre les vitamines du complexe B, qui sont habituellement synergiques; ils existent également entre les vitamines B et la vitamine C, donc entre les vitamines

qui interviennent dans les processus oxydo-réducteurs cellulaires. Ceci peut aider à interpréter ce phénomène, interprétation qui reste toutefois encore très obscure.

Le problème a été étudié expérimentalement pour la première fois d'une manière systématique dans mon institut par *Malaguzzi-Valeri* et ses collaborateurs (*Perosa, Conese, Putignano, Neri, Ramunni*). Ces auteurs ont ainsi établi une base expérimentale solide pour l'étude de ces antagonismes de déséquilibre.

De nombreux faits cliniques observés au cours d'un traitement vitaminique peuvent s'expliquer par cette «doctrine». À la lumière de ces observations on peut essayer également d'interpréter avec un certain fondement les résultats singuliers signalés récemment au cours de la thérapeutique par l'acide folique (aggravation ou apparition de signes de myélose funiculaire, de polynévrite, de pellagre). L'étude de cet effet défavorable, considéré sous cet angle, nous permet de connaître mieux le mécanisme d'action de l'acide folique et des extraits hépatiques, et fournira peut-être une interprétation plus exacte de la pathogénèse jusqu'à présent obscure de la dégénérescence combinée des cordons postérieurs de la moelle.

Ces notions ont une utilité pratique; elles doivent servir de guide dans la thérapeutique vitaminique, au cours de laquelle on doit chercher à éviter, spécialement entre les vitamines du complexe B, tout déséquilibre excessif, dont les conséquences peuvent être fâcheuses.

Ce fait ressort également des observations expérimentales de mes collaborateurs *Malaguzzi-Valeri* et *Perosa*, d'après lesquelles un syndrome carenciel (le béri-béri du pigeon, p. ex.) favorisé par un déséquilibre vitaminique (excès de vitamine B₂, PP, etc.) est très résistant et souvent insensible au traitement vitaminique spécifique (B₁). Ce fait est difficilement interprétable.

Summary

Clinical observation shows the existence of deficiency states appearing in subjects treated with other vitamin factors, usually in excessive doses. Thus, symptoms of niacin deficiency can be observed in subjects treated with high doses of aneurin and vice-versa, etc. One may speak of a true «vitamin antagonism due to disequilibrium» and, hence, of a deficiency syndrome due to a vitamin disequilibrium.

These antagonisms are found particularly among the vitamins of the B complex, which usually act synergistically. They also exist between the B vitamins and vitamin C, and thus between vitamins which take part in the cellular oxidation-reduction processes. This may aid in ex-

plaining the phenomenon, although the explanation still remains very obscure.

The problem has been studied experimentally in a systematic manner for the first time in my institute by *Maluzzi-Valeri* and co-workers (*Perosa, Conese, Putignano, Neri, Ramunni*). These authors have thus established a solid experimental basis for the study of these disequilibrium antagonisms.

Numerous clinical facts observed during vitamin treatment can be explained by this «doctrine». These observations provide a certain foundation, in the light of which one may also try to interpret the peculiar results recently reported during folic acid therapy (aggravation or appearance of symptoms of funicular myelosis, polyneuritis and pellagra). The study of this unfavourable effect, considered from this angle, enables us to understand better the mechanism of action of folic acid and liver extracts, and will perhaps provide a more exact interpretation of the so far obscure pathogenesis of combined degeneration of the posterior cords of the medulla.

These ideas have a practical application; they should serve as a guide in vitamin therapy, during which, especially among vitamins of the B complex, every attempt must be made to avoid excessive disequilibrium, which may have unfavourable consequences.

This fact also follows from the experimental observations of my co-workers *Malaguzzi-Valeri* and *Perosa*, according to which a deficiency syndrome (e.g. pigeon beri-beri), favoured by a vitamin disequilibrium (excess of vitamin B₂, PP, etc.) is very resistant to, often unaffected by, treatment with the specific vitamin (B₁). This is a difficult fact to explain.

1. *Abba, G. C., e Cabitto, A.*: Liguria med. **1942**, 1. - 2. *Alwall, N.*: Acta med. Scand. **110**, 22 (1942). - 3. *Annoni, G.*: Med. internaz. **56**, 62 (1948). - 4. *Ashkenasy, A., e Mignot, J.*: C. r. Soc. Biol. **140**, 261 (1946). - 5. *Baserga, A., e Astaldi, G.*: Il Farmaco **3**, 245 (1948). - 6. *Bichel, J., e Meulengracht, E.*: Klin. Wschr. **20**, II, 913 (1941). - 7. *Braendstrup, P.*: Kongr.zbl. inn. Med. **106**, 278 (1941). - 8. *Cayer, D., Ruffin, J. M., Perlzweig, W. A.*: Amer. J. med. Sci. **212**, 179 (1946). - 9. *Cartwright, G. E.*: Blood **2**, 111 e 256 (1947). - 10. *Chiancone, F. M.*: Vitaminologica **3**, 97 (1946). - 11. *Ciusa, W.*: Bull. Soc. med. (Bologna) **1945**, 1. - 12. *Ciusa, W., e Cristini, G.*: Atti Relez. Accad. pugliese Sci. **3**, 133 (1945). - 13. *Ciusa, W., e Cristini, G.*: Acta Vitamin. **1**, 3 (1947). - 14. *D'Agostino, L.*: Boll. Soc. it. Biol. sper. **20**, 628 (1945). - 15. *D'Agostino, L.*: Boll. Soc. it. Biol. sper. **20**, 629 (1945). - 16. *Davidson, L. S. P., e Girdwood, R. H.*: Brit. med. J. **1**, 587 (1947). - 17. *Davidson, L. S. P., e Girdwood, R. H.*: Lancet **1**, 360 (1948). - 18. *De Felice, F.*: Probl. aliment. **5**, 49 (1942). - 19. *Delachaux, A.*: Helv. med. Acta **6**, 672 (1939). - 20. *Delachaux, A.*: Ann méd. **46**, 276 (1939/40). - 21. *Doan, C. A., e Moore, C. V.*, cit. secondo *Kracke, R. P., e Riser jr., W. H.*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **64**, 179 (1947). - 22. *Dostrowsky, A., e Sagher, F.*: Dermatologica **86**, 325 (1942). - 23. *Drouet, P. L., Fairre, G., de Ren, G., e Sadoul, P.*: Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. Paris **64**, 183 (1948). - 24. Editorial: Blood **3**, 699 (1948). - 25. Editorial: Lancet

1, 795 (1947). – 26. Editoriol: *Lancet* **1**, 371 (1948). – 27. Editoriol: *New Engl. J. med.* **237**, 713 (1947). – 28. Editorial: *Nutrit. Rev.* **6**, 90 (1948). – 29. Editorial: *Nutrit. Rev.* **6**, 114 (1948). – 29a. *Franklin, A. L., Regan, M., Lewis, D., Stokstad, E. L. R., e Jukes, T. H.*: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **67**, 523 (1948). – 30. *Frommeyer, W. B., e Spies, T. D.*: *Amer. J. med. Sci.* **213**, 135 (1947). – 31. *Gilman, T., e Gilman, J.*: *J. amer. med. Assoc.* **129**, 12 (1945). – 32. *Gounelle, H.*: *Bull. mém. Soc. méd. Hôp. Paris* **63**, 911 (1947). – 33. *Haden, R. L.*: *J. amer. med. Assoc.* **136**, 308 (1948). – 34. *Hall, B. E., Watkins, C. H., Hargraves, M. M.*: *Editor. Nutrit. Rev.* (29). – 35. *Hansen-Pruss, D. C.*: *South. med. J. (Am.)* **36**, 440 (1943), cit. secondo *Cayer* e coll. – 36. *Heinle, R. W., Dingle, J. T., Weisberger, A. S.*: *J. Labor. a. clin. Med. (Am.)* **32**, 970 (1947). – 37. *Heinle, R. W., e Welch, A. D.*: *J. amer. med. Assoc.* **133**, 739 (1947). – 38. *Highet, D. M., e West, E. S.*: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **63**, 482 (1946). – 39. *Hirt, A., e Wimmer, K.*: *Klin. Wschr.* **18**, 1, 733 e 765 (1939). – 40. *Jacobi et Pomp*: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **189**, 563 (1942). – 41. *Jukes, T. H.*: *Lancet* **1**, 613 (1948). – 42. *Karasek, F., Poupa, O., Jelinek, V.*: *Min. Med.* **39**, 11, 28 (1948). – 43. *Klopp, C. T., Abels, J. C., e Rhoads, C. P.*: *Amer. J. med. Sci.* **205**, 852 (1943). – 44. *Kracke, R. R., e Riser jr., W. H.*: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **64**, 179 (1947). – 45. *Kühnau, J.*: *Vitamine und Hormone* **3**, 74 (1943). – 45a. *Lampen, J. O., e Jones, M. J.*: *J. Biol. Chem.* **164**, 435 e 485 (1946). – 46. *Lehmann, J., e Nielsen, H. E.*: *Acta med. Scand.* **99**, 577 (1939). – 46a. *Leitner, Z. A.*: *Brit. med. J.* **1**, 917 (1948). – 47. *Langenecker* e coll., cit. secondo *Kühnau*. – 48. *Lund, B., e Geill, T.*: *Acta med. scand.* **110**, 172 (1942). – 49. *Malaguzzi-Valeri, C.*: *Klin. Wschr.* **22**, 1, **391** (1943). – 50. *Malaguzzi-Valeri, C.*: *Clinica Nuova* **3**, 45 (1946). – 51. *Malaguzzi-Valeri, C.*: *Acta Vitamin.* **2**, (1948) e *Com. 8° Congres. ital. Ematologia, Torino, 1948*. – 52. *Malaguzzi-Valeri, C., e Conese, G.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **20**, 613 (1945). – 53. *Malaguzzi-Valeri, C., e Conese, G.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **23**, 961 (1947). – 54. *Malaguzzi-Valeri, C., Conese, G., e Putignano, T.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **17**, 115 (1942). – 55. *Malaguzzi-Valeri, C., e Neri, F.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **17**, 644 (1942). – 56. *Malaguzzi-Valeri, C., e Neri, F.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **17**, 645 (1942). – 57. *Malaguzzi-Valeri, C., e Perosa, L.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **23**, 959 (1947). – 58. *Malaguzzi-Valeri, C., e Ramunni, M.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **22**, 969 (1946). – 59. *Malaguzzi-Valeri, C., e Sorrenti, G.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **24** (1948). – 60. *Mangano, M.*: *Fisiol. e Med.* **10**, 109 (1939). – 61. *Manson-Bahr, P. H.*: *Lancet* **2**, 317 e 356 (1940), e secondo *Cayer* e coll. – 62. *Meyer, L. M.*: *Blood* **2**, 50 (1947). – 63. *Mitolo, M.*: *Probl. aliment. (It.)* **7**, 47 (1936). – 64. *Mitolo, M.*: *Schweiz. med. Wschr.* **71**, 341 (1941). – 65. *Mitolo, M.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **17**, 310 (1942). – 66. *Mitolo, M.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **17**, 311 (1942). – 67. *Mitolo, M.*: *Fisiol. e Med.* **13**, 223 (1942). – 68. *Monetti, G.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **16**, 466 (1941). – 69. *Moore, Th.*: *The interrelation of Vitamins*, in: *Harris, R. S., e Thimann, K. V.*: *Vitamins and Hormones*, vol. III, Academic Press, New York 1945. – 70. *Najjar, V. A., e Holt, L. E.*: *Bull. Hopkins Hosp., Baltim.* **67**, 107 (1940). – 71. *Perosa, L.*: *Riv. Clin. med.* **44**, 529 (1943). – 72. *Perosa, L.*: *Progr. med.* **1**, 345 (1945). – 73. *Perosa, L.*: *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* **23**, 975 (1947). – 74. *Perosa, L.*: *Acta Vitaminol.* **1**, 97 (1947). – 74a. *Richards, M. B.*: *Brit. med. J.* **1**, 433 (1945), cit. secondo *Leitner* (46a). – 75. *Roberts, D. W., e Najjar, V. A.*: *Bull. Hopkins Hosp., Baltim.* **74**, 321 (1944). – 76. *Ross, J. F., Belding, H., Paegel, B. L.*: *Blood* **3**, 68 (1948). – 77. *Salvesen, O.*: *Nord. Med.* **5**, 280 (1940), cit. secondo *Alwall*. – 78. *Sangiorgi, M.*: *Pathologica (It.)* **35**, 123 (1943). – 79. *Schroeder, H., e Kühnau, J.*: *Münch. med. Wschr.* **1**, 954 (1941). – 80. *Schwarz, G. A., e Todd, J. C.*: *Amer. J. med. Sci.* **214**, 94 (1947). – 81. *Sebrell, W. H., e Butler, R. E.*: *Publ. Health Rep. (Am.)* **53**, 2282 (1938), cit. secondo *Lund* e *Geill*. – 82. *Smith*, cit. nell'Editor. *Lancet* (26). – 83. *Spies, T. D., Lopez, G.-G., Stone, R. E., Milanese, F., Toca, R. L., Aramburu, T.*: *Lancet* **1**, 239 (1948). – 84. *Spies, T. D., e Stone, R. E.*: *Lancet* **1**, 174 (1947). – 85. *Spies, T. D., Vilter, R. W., Ashe, W. F.*: e *J. amer. med. Assoc.* **113**, 931 (1939). – 86. *Suarez, R.*: cit. nell'Editor. *Blood*. – 87. *Sydenstricker, V. P.*: *Ann. int. Med.* **15**, 45 (1941). – 88. *Sydenstricker, V. P., Sebrell, W. H., Cleckley,*

H. M., Kruse, H. D.: J. amer. med. Assoc. **114**, 2437 (1940). – 89. *Travia, L., Pelosio, C., e Dalla Torre, L.*: Boll. Soc. ital. Biol. sper. **23**, 1202 (1947). – 89a. *Vannotti, A., e Rivier, J. L.*: Schweiz. med. Wschr. **77**, 720 (1947). – 90. *Vannotti, A.*: cit. secondo *Michaud*, Schweiz. med. Wschr. **73**, 692 (1943). – 91. *Vilter, C. F., Vilter, R. W., e Spies, T. D.*: J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **32**, 262 (1947). – 92. *Weir, J. F., e Confort, M. W.*: J. Labor. a. clin. Med. (Am.) **32**, 1231 (1947). – 92a. *Wilkinson, J. F.*: Brit. med. J. **1**, 771 (1948). – 93. *Wilkinson, J. F., e Israels, M. C. G.*: Lancet **1**, 727 (1948). – 94. *Woolley, D. W.*: Physiol. Rev. (Am.) **27**, 308 (1947).