

SULL'AZIONE IPOGLICEMIZZANTE
DI UN ESTRATTO DI FEGATO DI MAIALE
IN CONIGLI NORMALI ED IN CONIGLI CON
DIABETE ALLOSSANICO (*)

MARCELLO GHIRON

SUMMARYM. — Cum investigaverit Auctor quid fiat de glycaemia, in cuniculis sanis et in cuniculis diabete alloxanico affectis, si per venas inmittatur enzymaticum suilli iecoris extractum (E. E.), observavit primum glycaemiam celeriter deminui, mox autem ita augeri ut post duas horas eadom fere sit quae initio. Cum autem inter se comparaverit effectum E. E. et effectum insuliniae, deque amborum commixtione inquisiverit, opinatur per commixtionem E. E. et insuliniae valde augeri utriusque extracti (pancreatici et epatici) vim glycolithicam.

Dai lavori fatti da diversi autori [1] appare il ruolo fondamentale che ha il fegato nel ricambio glicidico, ed in particolare nella regolazione del tasso del glucosio nel sangue. Come risulta dai lavori di SOSKIN e LEVINE [2], il fegato possiede la capacità di regolare il tasso glicemico (homeostatic mechanism) e di riportarlo rapidamente alla norma quando esso venga modificato artificialmente, ad esempio dalla somministrazione endovenosa di glucosio. Sembra che il livello della glicemia sia uno dei fattori regolanti il meccanismo omeostatico. Secondo gli autori sopracitati, il modo di rispondere alla somministrazione di glucosio sembra sia da mettere in rapporto più con la funzione del fegato, che con quella del pancreas [3], infatti se si determina

(*) Nota presentata dall'Accademico Pontificio S. E. Dante De Blasi il 31 maggio 1951.

un'alterazione parenchimale del fegato, si ha al test-glucosio una risposta di tipo diabetico, mentre se si è assicurato il minimum del fabbisogno insulinico in animali privi di pancreas, la curva glicemica appare di tipo normale, purchè il fegato sia indenne. In altri lavori è stato osservato come il ricambio del glucosio nel fegato sia alterato, rispetto al normale, in animali con diabete allossanico [4].

Come abbiamo riportato in un altro lavoro [5], siamo riusciti ad ottenere dal fegato di maiale un estratto, libero da cellule, che possiede un'attività glicolitica *in vitro* e nei conigli normali a digiuno da 24 ore. Dai dati ottenuti (presenza di un optimum di concentrazione dell'estratto epatico, di un optimum di pH e di temperatura, distruzione dell'attività glicolitica ad opera dell'invecchiamento e ad opera del calore) abbiamo potuto concludere che l'estratto epatico conteneva gli enzimi glicolitici del fegato (E. E.).

Scopo del presente lavoro⁽¹⁾ è lo studio dell'azione dell'estratto enzimatico (E. E.) sui conigli normali e su quelli con metabolismo glicidico (sia pancreatico, che epatico) alterato per diabete allossanico. Durante il corso degli esperimenti, oltre a studiare l'effetto del solo E. E. sulla glicemia, abbiamo confrontato anche l'azione di questo con quella dell'insulina, e studiato l'effetto dell'associazione dell'E. E. e dell'insulina.

METODICA. - Abbiamo preso un gruppo di conigli della stessa età, circa sei mesi, e del peso oscillante tra 1.800 e 2.250 grammi. Li abbiamo tenuti in osservazione per una diecina di giorni al fine di controllare le loro condizioni, e per potere dare loro una dieta tipo consistente in 100 g. di crusca e 400 g. di verdura fresca al giorno. Questa dieta è stata continuata per tutto il periodo di studio. Il tasso glicemico di tutto il lotto dei dodici conigli oscillava tra 0,70 e 1,15 g. %₀₀. I conigli furono trattati con allossana in modo da determinare in essi una iperglicemia e una glicosuria persistenti. Il giorno in

⁽¹⁾ Il presente lavoro è stato eseguito nella I^a Clinica Pediatrica e Clinica delle Malattie Infettive dell'Università di Roma, diretta dal Prof. G. CARONIA.

cui veniva somministrata l'allossana, l'alimentazione era identica a quella degli altri giorni. L'allossana è stata somministrata nella dose di 200 mg. pro kilo in soluzione acquosa al 4 % nella vena marginale dell'orecchio. L'alcalinizzazione della soluzione di allossana mediante ammoniaca N/10 è stata provata, ma non avendo dato alcun vantaggio è stata successivamente abbandonata. Per evitare i pericoli della fase ipoglicemica [6], susseguente alla iniezione di allossana, venivano iniettati sotto-cute 2 g. di glucosio pro kilo alla quarta ora e mezza, alla sesta ora e mezza e alla undicesima ora, dalla iniezione. Verso la quarta ora è stata osservata ipoglicemia lieve. Durante il secondo giorno fu osservato in tutti i conigli aumento della glicemia e comparsa di glicosuria. Non fu riscontrata chetonuria. La glicemia e la glicosuria raggiungevano verso il terzo-quarto giorno il massimo, mantenendosi poi stabili per diverse settimane. I conigli con diabete allossanico sono ora in osservazione da più di tre mesi.

L'allestimento ed il controllo dell'attività dell'estratto enzimatico (E. E.) venivano eseguiti con le stesse modalità descritte nel precedente lavoro [5].

In ogni esperienza venivano usati E. E. ottenuti nelle 24 ore, da fegato di maiale appena ucciso. Questo punto della tecnica è molto importante, perchè abbiamo osservato che E. E. di più di 30 ore perdevano sia *in vitro* che *in vivo* la loro caratteristica azione glicolitica. Un certo prolungamento dell'attività, però sempre limitata, si aveva se si conservava l'E. E. a 0°. Il riscaldamento dell'E. E. portava alla distruzione di ogni attività glicolitica.

Poichè gli E. E. venivano somministrati ai conigli per via endovenosa, è stata messa particolare cura nel loro allestimento sì che ogni E. E. risultasse sterile ed atossico.

Nei conigli soggetti ad esperimento veniva determinata la glicemia prima dell'iniezione endovenosa dell'E. E., e successivamente per parecchie ore, onde osservare eventuali modificazioni.

Riportiamo alcuni dei dati ottenuti nelle esperienze sui conigli normali e su quelli con diabete allossanico.

I. EFFETTO DELLA INIEZIONE ENDOVENOSA DELL'E. E.
NEI CONIGLI NORMALI NON A DIGIUNO

| CONIGLIO A | | CONIGLIO B | |
|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| <i>I giorno di esperimento</i> | | <i>I giorno di esperimento</i> | |
| ore 9,00 | glicemia . . . 0,95 ‰ | ore 9,00 | glicemia . . . 0,75 ‰ |
| » 9,10 | 4 cc. E. E. endo- vena | » 9,10 | 2 cc. E. E. endo- vena |
| » 10,10 | glicemia . . . 0,62 ‰ | » 9,40 | glicemia . . . 0,68 ‰ |
| » 10,25 | » . . . 0,45 ‰ | » 9,55 | » . . . 0,58 ‰ |
| » 11,10 | » . . . 0,80 ‰ | » 10,40 | » . . . 0,40 ‰ |
| | | » 11,20 | » . . . 0,70 ‰ |

CONTROLLI CON E. E. INATTIVATO

| CONIGLIO A | | CONIGLIO B | |
|----------------------------------|--|----------------------------------|---|
| <i>III giorno di esperimento</i> | | <i>III giorno di esperimento</i> | |
| ore 11,50 | glicemia . . . 0,70 ‰ | ore 15,50 | glicemia . . . 0,75 ‰ |
| » 11,55 | 5 cc. E. E. inatti- vato al calore (65°) end. | » 15,55 | 5 cc. E. E. vecchio di tre giorni endovena |
| » 13,00 | glicemia . . . 0,72 ‰ | » 17,00 | glicemia . . . 0,75 ‰ |
| | | » 17,30 | » . . . 0,75 ‰ |

II. EFFETTO DELLA INIEZIONE ENDOVENOSA DELL'E. E.
NEI CONIGLI CON DIABETE ALLOSSANICO.

Avendo osservato che la glicemia tende ad abbassarsi per l'effetto del solo digiuno, abbiamo preferito sperimentare in condizioni le meno modificate possibili, dando l'alimento anche durante le esperienze.

CONIGLIO N° 4

| <i>I giorno di esperimento</i> | | <i>II giorno di esperimento</i> | |
|--------------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------|
| ore 13,30 | glicemia . . . 2,90 ‰ | ore 16,35 | glicemia . . . 2,20 ‰ |
| » 13,35 | 5 cc. E. E. endov. | » 16,40 | 5 cc. E. E. endov. |
| » 14,55 | glicemia . . . 2,30 ‰ | » 18,00 | glicemia . . . 1,58 ‰ |

IV giorno di esperimento

| | |
|----------------------------|--------|
| ore 17,25 glicemia . . . | 3,12 ‰ |
| » 17,30 7 cc. E. E. endov. | |
| » 18,15 glicemia . . . | 2,42 ‰ |
| » 19,10 » . . . | 2,85 ‰ |

V giorno di esperimento

| | |
|----------------------------|--------|
| ore 16,00 glicemia . . . | 2,03 ‰ |
| » 16,05 5 cc. E. E. endov. | |
| » 17,15 glicemia . . . | 1,55 ‰ |
| » 18,00 » . . . | 1,80 ‰ |

VII giorno di esperimento

| | |
|----------------------------|--------|
| ore 15,35 glicemia . . . | 2,40 ‰ |
| » 15,40 5 cc. E. E. endov. | |
| » 17,15 glicemia . . . | 1,50 ‰ |
| » 18,05 5 cc. E. E. endov. | |
| » 19,30 glicemia . . . | 1,40 ‰ |

VIII giorno di esperimento

| | |
|----------------------------|--------|
| ore 15,40 glicemia . . . | 2,70 ‰ |
| » 15,55 5 cc. E. E. endov. | |
| » 17,15 glicemia . . . | 1,65 ‰ |
| » 17,20 5 cc. E. E. endov. | |
| » 18,30 glicemia . . . | 1,20 ‰ |

IX giorno di esperimento

| | |
|----------------------------|--------|
| ore 15,00 glicemia . . . | 3,44 ‰ |
| » 15,05 5 cc. E. E. endov. | |
| » 16,25 glicemia . . . | 3,12 ‰ |
| » 17,00 » . . . | 3,15 ‰ |
| » 17,10 5 cc. E. E. endov. | |
| » 18,50 glicemia . . . | 2,35 ‰ |

CONIGLIO N° 5

I giorno di esperimento

| | |
|----------------------------|--------|
| ore 17,30 glicemia . . . | 4,70 ‰ |
| » 17,35 4 cc. E. E. endov. | |
| » 18,25 glicemia . . . | 3,40 ‰ |
| » 19,15 » . . . | 4,20 ‰ |

CONTROLLI CON E. E. (ESTRATTO EPATICO ENZIMATICO)
INATTIVATO:

CONIGLIO N° 4

XVIII giorno di esperimento

| | |
|---|--------|
| ore 15,45 glicemia . . . | 3,40 ‰ |
| » 15,50 5 cc. E. E. vecchio di 3 giorni endov. | |
| » 16,50 glicemia . . . | 3,45 ‰ |
| » 17,30 » . . . | 3,45 ‰ |

XIX giorno di esperimento

| | |
|--|--------|
| ore 15,45 glicemia . . . | 3,30 ‰ |
| » 15,55 5 cc. E. E. riscal- dato a 65° endov. | |
| » 17,00 glicemia . . . | 3,30 ‰ |

CONIGLIO N° 5

III giorno di esperimento

| | |
|---|--------|
| ore 13,85 glicemia . . . | 4,40 ‰ |
| » 13,40 5 cc. E. E. vecchio di 3 giorni endov. | |
| » 15,00 glicemia . . . | 4,40 ‰ |

III. Abbiamo voluto studiare successivamente nello stesso animale, a distanza di alcuni giorni, comparativamente l'effetto di iniezione endovenosa dell'E. E. e dell'iniezione sotto-cute di 3 unità Insulina (= a 1,5 unità pro kilo). (Abbiamo usato l'Insulina Lilly nella confezione 1 cc. = 20 unità).

CONIGLIO N° 8

I giorno di esperimento

| | |
|----------------------------|--------|
| ore 17,05 glicemia . . . | 3,25 ‰ |
| » 17,10 4 cc. E. E. endov. | |
| » 18,45 glicemia . . . | 2,35 ‰ |
| » 19,00 2 cc. E. E. endov. | |
| » 20,20 glicemia . . . | 1,85 ‰ |

III giorno di esperimento

| | |
|--|--------|
| ore 17,15 glicemia . . . | 3,03 ‰ |
| » 17,16 3 unità insulina sottocute. | |
| » 18,10 glicemia . . . | 2,75 ‰ |
| » 19,05 » . . . | 2,20 ‰ |

IV. Avendo osservato, come si vede nelle tabelle sopra riportate, che l'E. E. iniettato per via endovenosa, è in grado di determinare una diminuzione del tasso glicemico sia nei conigli normali, che nei conigli con diabete allossanico, abbiamo voluto studiare anche l'effetto dell'associazione dell'E. E. con l'insulina in conigli normali e in quelli con diabete allossanico. Riportiamo i dati ottenuti:

CONIGLIO C. NORMALE

I giorno di esperimento

| | |
|--|--------|
| ore 15,30 glicemia . . . | 0,70 ‰ |
| » 15,35 5 cc. E. E. endo- vena e 3 unità in- sulina sottocute. | |
| » 16,15 glicemia . . . | 0,25 ‰ |
| » 16,50 » . . . | 0,25 ‰ |
| » 18,30 » . . . | 0,30 ‰ |

III giorno di esperimento

| | |
|---------------------------------------|--------|
| ore 9,20 glicemia . . . | 0,70 ‰ |
| » 9,20 3 unità insulina sottocute. | |
| » 10,00 glicemia . . . | 0,58 ‰ |
| » 11,30 » . . . | 0,45 ‰ |
| » 13,00 » . . . | 0,33 ‰ |
| » 15,00 » . . . | 0,80 ‰ |

CONIGLI CON DIABETE ALLOSSANICO

CONIGLIO N° 4

XI giorno di esperimento

| | | |
|-----------|--|--------|
| ore 16,05 | glicemia . . . | 3,05 ‰ |
| » 16,10 | 5 cc. E. E. endo- vena e 3 unità in- sulina sottocute. | |
| » 17,10 | glicemia . . . | 1,70 ‰ |
| » 17,15 | 5 cc. E. E. endov. | |
| » 19,00 | glicemia . . . | 0,88 ‰ |
| » 20,25 | » . . . | 1,05 ‰ |

XV giorno di esperimento

| | | |
|----------|--|--------|
| ore 9,30 | glicemia . . . | 2,05 ‰ |
| » 9,35 | 5 cc. E. E. endo- vena e 3 unità in- sulina sottocute. | |
| » 10,50 | glicemia . . . | 0,85 ‰ |
| » 12,00 | » . . . | 0,50 ‰ |
| » 13,00 | » . . . | 0,25 ‰ |
| » 15,00 | » . . . | 0,50 ‰ |
| » 18,00 | » . . . | 1,20 ‰ |
| » 20,15 | » . . . | 1,65 ‰ |
| » 21,00 | » . . . | 1,50 ‰ |
| » 9,00 | » . . . | 2,60 ‰ |

CONIGLIO N° 5

V giorno di esperimento

| | | |
|-----------|--|--------|
| ore 15,35 | glicemia . . . | 4,40 ‰ |
| » 15,40 | 5 cc. E. E. endo- vena e 3 unità in- sulina sottocute. | |
| » 16,35 | glicemia . . . | 3,20 ‰ |
| » 16,40 | 5 cc. E. E. endov. | |
| » 17,40 | glicemia . . . | 2,40 ‰ |
| » 17,45 | 5 cc. E. E. endov. | |
| » 19,10 | glicemia . . . | 1,10 ‰ |

CONIGLIO N° 8

V giorno di esperimento

| | | |
|-----------|--|--------|
| ore 15,45 | glicemia . . . | 3,25 ‰ |
| » 15,50 | 5 cc. E. E. endo- vena e 3 unità in- sulina sottocute. | |
| » 16,45 | glicemia . . . | 1,35 ‰ |
| » 17,45 | » . . . | 0,50 ‰ |
| » 19,15 | » . . . | 1,05 ‰ |

DISCUSSIONE

I risultati fino ad ora ottenuti nella nostra serie di esperienze, ci sono sembrati di per se stessi meritevoli di essere segnalati, pur essendo esse ancora in corso, perchè dimostrano chiaramente due lati importanti del ricambio degli zuccheri. Il primo punto che abbiamo potuto dimostrare è l'azione ipoglicemica di un estratto enzimatico di fegato (E. E.) sia nei conigli normali, come nei conigli con diabete allossanico. Il secondo punto riguarda l'effetto che produce l'associazione dell'E. E. con piccole quantità di insulina.

Dai dati ottenuti possiamo trarre le seguenti conclusioni:

I) È possibile ottenere dal fegato di maiale un E. E. che contiene con tutta verosimiglianza gli enzimi ossido-riducenti della cellula epatica (ottimi di concentrazione, di pH, di T°, distruzione dell'attività col calore e con l'invecchiamento). Questo E. E. se iniettato nella vena marginale del coniglio ha la capacità di abbassare il tasso glicemico. L'entità di questa curva ipoglicemica oscilla tra 0,35 e 0,50 g. glucosio per litro, nel coniglio normale. Nel coniglio con diabete allossanico essa va a seconda degli animali, da un minimo di 0,60 ad un massimo di 1,35 g. glucosio per litro. Sia nei conigli normali che in quelli con diabete allossanico, la diminuzione del tasso glicemico è già evidente dopo 30' e raggiunge il suo massimo entro la prima ora e mezza. Dopo questo tempo la glicemia torna ad elevarsi lentamente per raggiungere i valori di partenza dopo la seconda ora e mezza. Se nel coniglio con diabete allossanico, al punto più basso della curva ipoglicemica, determinata da una prima iniezione endovenosa di E. E., se ne inietta dell'altro, non si osserva più risalita della glicemia, ma un nuovo cospicuo abbassamento. Con due iniezioni a distanza di un'ora e mezza o due ore, si può così determinare un abbassamento complessivo di di 1,00-1,10-1,60 g. glucosio per litro.

Abbiamo così potuto sicuramente dimostrare che un E. E. del fegato determina una diminuzione della percentuale del glucosio nel sangue. Come nel precedente lavoro [5], anche in questo abbiamo voluto osservare se la proprietà ipoglicemizzante si conserva con l'invecchiamento dell'E. E. e con il suo riscaldamento. Le prove di controllo

oseguite sia con l'E. E. riscaldato, che con quello lasciato invecchiare per tre giorni, non hanno dimostrato nessuna diminuzione del tasso glicemico. Si può quindi escludere che l'azione ipoglicemizzante sia un'azione aspecifica, ad esempio legata all'introduzione in circolo di proteine eterogenee.

Di notevole interesse era anche il sapere se l'E. E. agisse per la presenza di enzimi glicolitici, o se invece per un'azione inibitrice esplicantesi nell'animale a carico della glicogenolisi epatica, e che determinasse quindi secondariamente la ipoglicemia. Questa seconda possibilità, alla quale avevamo pensato per la capacità omeostatica del fegato, dimostrata da SOSKIN e LEVINE e coll. [2], è stata però scartata perchè, come avevamo dimostrato in altro lavoro [5], questo E. E. possiede *in vitro* la capacità glicolitica. Quindi è da ritenere che l'E. E. introdotto in circolo, determini una diminuzione del glucosio nel sangue per una rapida ossidazione del glucosio, e non per una azione indiretta attraverso i meccanismi di regolazione della glicemia.

II) Dimostrata l'azione ipoglicemizzante dell'E. E., non solo nel coniglio normale, ma specialmente nel coniglio con diabete allossanico, abbiamo voluto studiare i rapporti che esso aveva con l'insulina. Nel coniglio normale, come si osserva nella fig. 1, l'ipoglicemia da insulina (1,5 unità pro kilo) determina un abbassamento che raggiunge il suo massimo solo alla terza ora e mezza. L'entità è di 0,37 g. per litro. La glicemia ritorna ai valori di partenza alla sesta ora. L'ipoglicemia determinata dall'associazione dell'E. E. con l'insulina (1,5 unità pro kilo) inizia al contrario assai rapidamente, raggiunge il suo massimo dopo 40' e si protrae fino alla terza ora ai valori raggiunti, dopo di che torna lentamente a rialzarsi. L'entità della ipoglicemia è di 0,45 g. glucosio per litro.

Nel coniglio con diabete allossanico, vedi fig. 2, abbiamo studiato comparativamente l'azione di due iniezioni di E. E. con quella di 1,5 unità insulina pro kilo. Come si osserva dalla grafica, le due curve ipoglicemiche hanno un andamento assai vicino nel tempo e nell'intensità. Confrontando queste due curve con quella ottenuta con l'associazione dell'E. E. con insulina nelle stesse dosi, si notano due dati importanti: la rapidità molto maggiore della diminuzione della glicemia e la maggiore entità dell'abbassamento in quella ottenuta con

l'associazione. In due ore la sola insulina produce un abbassamento di 0,90 g. glucosio per litro, il solo E. E. uno di 1,00 g. glucosio per litro, l'associazione dei due produce un abbassamento di 2,75 g. per litro. Sommando l'effetto dei due preparati usati isolatamente, si ha uno abbassamento molto inferiore a quello dei due associati. Da questi dati si può quindi concludere che l'associazione, in maniera ancora più evidente nel coniglio diabetico, produce un effetto che non deve essere considerato solo come somma di quello dei due principi ipoglicemizzanti, ma come conseguenza di un sinergismo esistente tra i due preparati. Poichè *in vitro* l'E. E. ha azione glicolitica [5], mentre l'insulina è priva di attività [7], e poichè più evidente è l'effetto della associazione negli animali diabetici, per danno pancreatico, si può avanzare l'ipotesi che il vero principio glicolitico, di tipo enzimatico, sia quello contenuto nell'E. E. e che esso venga regolato ed esaltato nella sua funzione dal principio pancreatico, l'insulina. Appare evidente l'importanza di questo punto, e maggiori dati occorrono per chiarire più intimamente il meccanismo di sinergia tra enzimi epatici ed insulina. Per questo motivo, merita di iniziare una serie di esperienze dirette a dimostrare e chiarire un argomento sul quale gli autori si dimostrano discordi, cioè il punto di attacco dell'azione insulinica nel processo glico-regolatore del fegato.

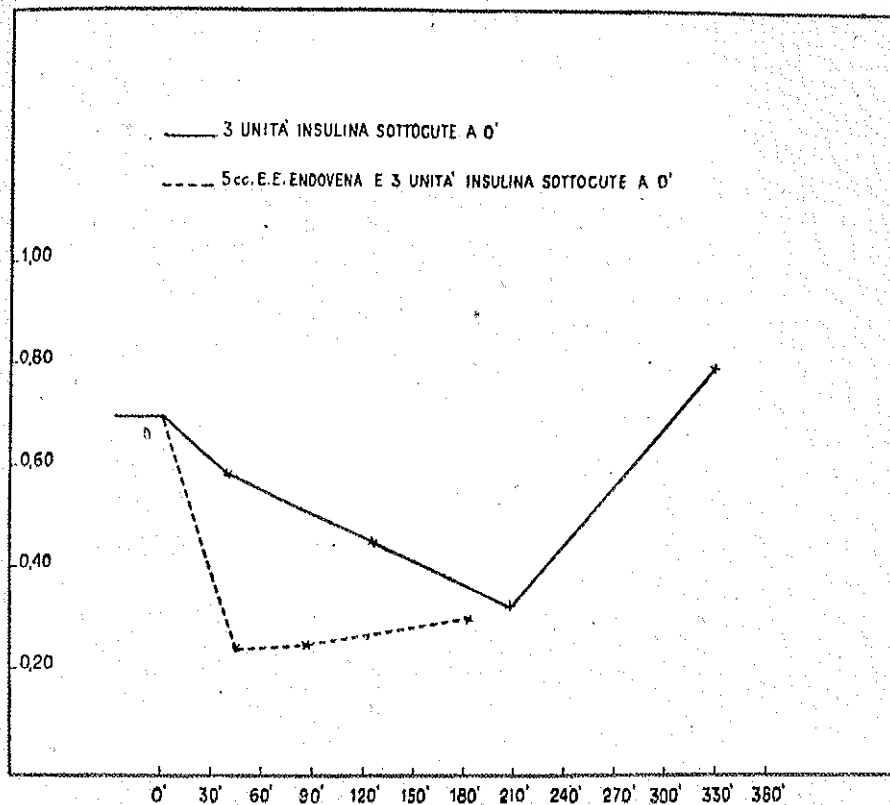


FIGURA N° 1

Ascisse: tempo dell'esperimento in minuti primi.

Ordinate: valore del tasso glicemico espresso in grammi glucosio per litro. Nella figura sono riportate le curve ottenute, a distanza di alcuni giorni l'una dall'altra, nel coniglio normale C (vedi protocolli pag. 134) con A) iniezione sottocutanea al tempo 0' di sola insulina nella dose di 1,5 unità pro kilo III giorno di esperimento (linea continua); B) iniezione endovenosa di 5 cc. E. E. e 1,5 unità pro kilo insulina sottocute al tempo 0', associate I giorno di esperimento (linea tratteggiata). La figura dimostra un più rapido abbassamento, che è anche di maggiore entità, nella curva ottenuta con E. E. e insulina associate.

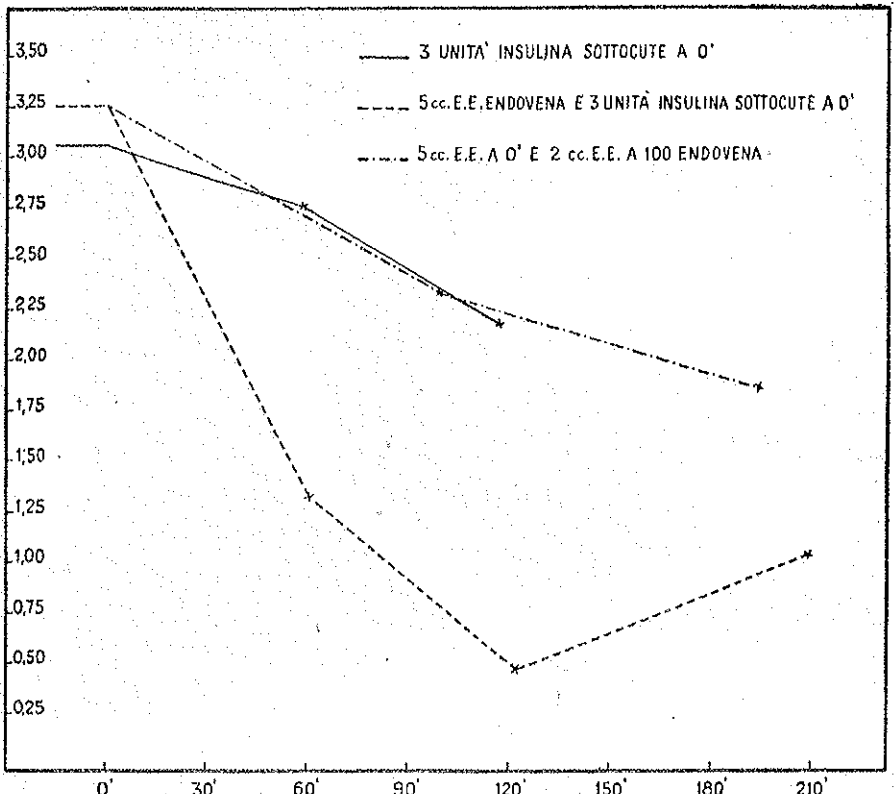


FIGURA N° 2

Ascisse: tempo dell'esperimento in minuti primi.

Ordinate: valore del tasso glicemico espresso in grammi glucosio per litro. Nella figura sono riportate le curve glicemiche ottenute, a distanza di alcuni giorni le une dalle altre, nel coniglio con diabete allossanico N° 8 (vedi protocolli alle pagg. 134 e 135) con A) iniezione sottocutanea al tempo 0' di sola insulina nella dose di 1,5 unità pro kilo III giorno di esperimento (linea continua); B) due iniezioni al tempo 0' e al tempo 100' di rispettivamente 5 cc. e 2 cc. di E. E. endovena I giorno di esperimento (linea tratteggiata e punteggiata); C) iniezione al tempo 0' di 5 cc. E. E. endovena e 1,5 unità insulina pro kilo sottocute V giorno di esperimento (linea tratteggiata). La figura dimostra un andamento paragonabile delle prime due curve. La curva terza dimostra invece un andamento del tutto particolare, per il quale si deve ritenere che esista un sinergismo tra E. E. ed insulina e non una somma dei singoli effetti.

BIBLIOGRAFIA

[1] BARRON E. S. G., *Meccanismo del metabolismo dei carboidrati*, «Adv. Enzymol.», **3**, 149, 1943; KREBS A., *Gli stadi intermedi nell'ossidazione biologica dei carboidrati*, «Adv. Enzymol.», **3**, 191, 1943; CORI C. P., *Fosforilizzazione del glucosio e del glicogeno*, «Biol. Symp.», **5**, 131, 1941; CORI C. P., *Demolizione del glicogeno e sintesi nei tessuti*, «Endocrinology», **26**, 285, 1940.

[2] SOSKIN S., ALLWEISS M. D. e COHN D. J., *Influenza del pancreas e del fegato sulla curva di tolleranza al glucosio*, «Am. J. Physiol.», **109**, 155, 1934; SOSKIN S., HEXES H. E., HERRICK J. F. e MANN F. C., *Meccanismo di regolazione epatica della glicemia*, «Am. J. Physiol.», **124**, 558, 1938; SOSKIN e ALLWEISS M. D., *La fase ipoglicemica della curva di tolleranza del glucosio*, «Am. J. Physiol.», **110**, 4, 1934.

[3] SOSKIN S. e LEVINE R., *Produzione sperimentale di tipi di diabete sensibili ed insensibili all'insulina*, «J. A. M. A.», **110**, 768, 1938; WILLIAMS J. L. e DICK G. F., *Diminuzione della tolleranza al glucosio nelle malattie infettive acute*, «Arch. Inter. Med.», **50**, 801, 1932; SOSKIN S., ALLWEISS M. D. e MIRSKY I. A., *Interpretazione della curva anormale al glucosio che si ha nella tossiemia in relazione alla funzione epatica*, «Arch. Inter. Med.», **56**, 927, 1935; HOLMES E. C., *Metabolismo dei carboidrati e tossiemia*, «Physiol. Rev.», **19**, 439, 1939; SOSKIN S. e MIRSKY I. A., *Influenza del progressivo danno tossiemico del fegato sulla curva di tolleranza al glucosio*, «Am. J. Physiol.», **112**, 649, 1935.

[4] ZILVERSMIT D. B., CHAIKOFF I. L., FELLER e MAROSO E. J., *Ossidazione del glucosio marcato con carbonio radioattivo da parte dei topi normali e con diabete allossanico*, «J. Biol. Chem.», **176**, 389, 1943; FELLER, STRISOWER e CHAIKOFF I. L., *Trasformazione ed ossidazione del glucosio dell'organismo in topi normali e con diabete allossanico*, «J. Biol. Chem.», **187**, 571, 1950; CHERNIK S., CHAIKOFF I. L., MAROSO E. J. e ISARFF E., *Lipogenesi ed ossidazione del glucosio nel fegato di topi con diabete allossanico*, «J. Biol. Chem.», **186**, 527, 1950.

[5] RECCHIA F. e GHIRON M., *Sull'attività glicolitica in vitro e aerobiosi di preparazione di fegato di miale*, «Pont. Acad. Scient. Acta», XIV, n. 11, 1951.

[6] DUFFY, *Diabete allossanico nel coniglio*, «J. of Path. and Bact.», **57**, 199, 1945; DUNN J. F., SCHIBHAN H. L. e MC LETCHIE N. G. B., *Necrosi delle isole del Langerhans prodotte sperimentalmente*, «Lancet», **1**, 484, 1943; JACOBS H. R., *Azione ipoglicemica dell'allossana*, «Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.», **37**, 407, 1937.

[7] EADIE G. S., MACLEOD J. J. R. e NOBLE E. C., *Insulina e glicolisi*, «Am. J. Physiol.», **65**, 462, 1923; SOSKIN S. e LEVINE R., *Relazione tra il cambiamento nei fosfati ematici e muscolari che segue alla somministrazione di glucosio, e somministrazione di insulina ed epinefrina*, «Am. J. Physiol.», **134**, 40, 1941.