

## Claude Bernard e il diabete artificiale

Roberto Toni

Unità di Antropometria e Medicina delle Costituzioni,  
Centro Interdipartimentale di Medicina dello Sport e dell'Esercizio Fisico, Università degli Studi di Parma,  
Department of Medicine, Division of Endocrinology, Diabetes and Metabolism,  
Tufts Medical Center - Tufts University School of Medicine, Boston, MA, USA

Il 2 gennaio 1849, durante una seduta dell'Accademia delle Scienze di Parigi, Francois Magendie (Figura 1A) (a cui si deve il nome del foro mediano della membrana tectoria del IV ventricolo cerebrale per il passaggio del liquor cerebrospinale tra la cavità ependimale e gli spazi subaracnoidei), mentore del grande fisiologo Claude Bernard (Figura 1B), comunicò il risultato di un esperimento epocale, condotto dallo stesso Bernard: "Il Sig. Magendie annuncia all'Accademia una scoperta fisiologica molto importante e del tutto inattesa, fatta di recente dal Sig. Bernard. Il risultato degli esperimenti di questo giovane studioso è che, quando si punge con uno strumento appuntito una certa parte del pavimento del quarto ventricolo – cerebrale –, viene modificata la costituzione delle urine con la comparsa di zucchero. Si esegue questa puntura penetrando attraverso l'orifizio inferiore del ventricolo – fori laterali di Luschka, perché quello mediano di Magendie è presente solo nei Primati e nell'Uomo – e, subito dopo, l'urina dell'animale (coniglio), che prima di questo intervento era torbida, alcalina e priva di composto zuccherino, risulta abbondante, chiara, acida e contenente una grande quantità di zucchero, divenendo analoga a quella del diabete. In generale, perché si

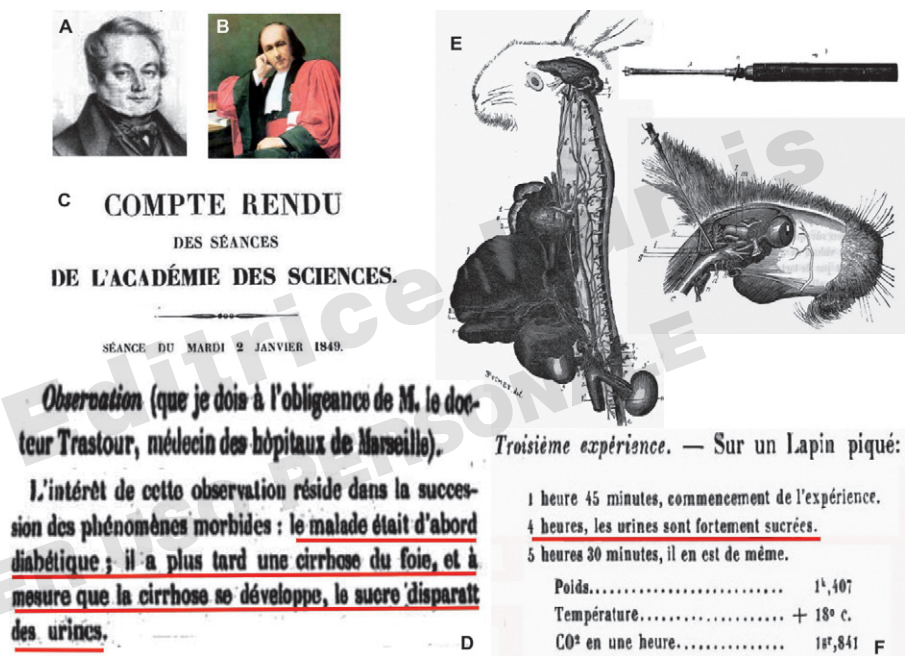


Figura 1 - A) Ritratto di Francois Magendie; B) ritratto di Claude Bernard; C) frontespizio della pubblicazione originale sulla "pique" (puntura) bulbare; D) brano inerente il caso di diabete e cirrosi che ispirò a Bernard la teoria epatica del diabete mellito; E) disegni originali di Bernard che mostrano l'innervazione vagale epatica, il tipo di strumento utilizzato per la "pique" bulbare e la sede della lesione ventricolare nel coniglio; F) dati originali su uno dei conigli con lesione bulbare, che dimostrano la comparsa di iperglicemia (linea rossa). Si noti che la quantità di CO<sub>2</sub> espirata era sovrapponibile a quella dei controlli, a conferma che la lesione bulbare non produceva modificazioni del ritmo respiratorio (e quindi acidosi/alcalosi respiratoria). Pertanto, l'acidità urinaria osservata a seguito di "pique" è verosimile dipendesse da blanda acidosi lattica e forse chetoacidosi da lipolisi catecolaminergica. Il ruolo dell'ipertono simpatico nell'iperglicemia da lesione bulbare è anche confermato dall'osservazione di Bernard che sia il curaro (in grado di inibire la trasmissione parasimpatica gastro-epatica), che la stricnina (in grado di stimolare i fasci catecolaminergici spinali, bloccandone l'inibizione presinaptica) producevano transitoria iperglicemia.

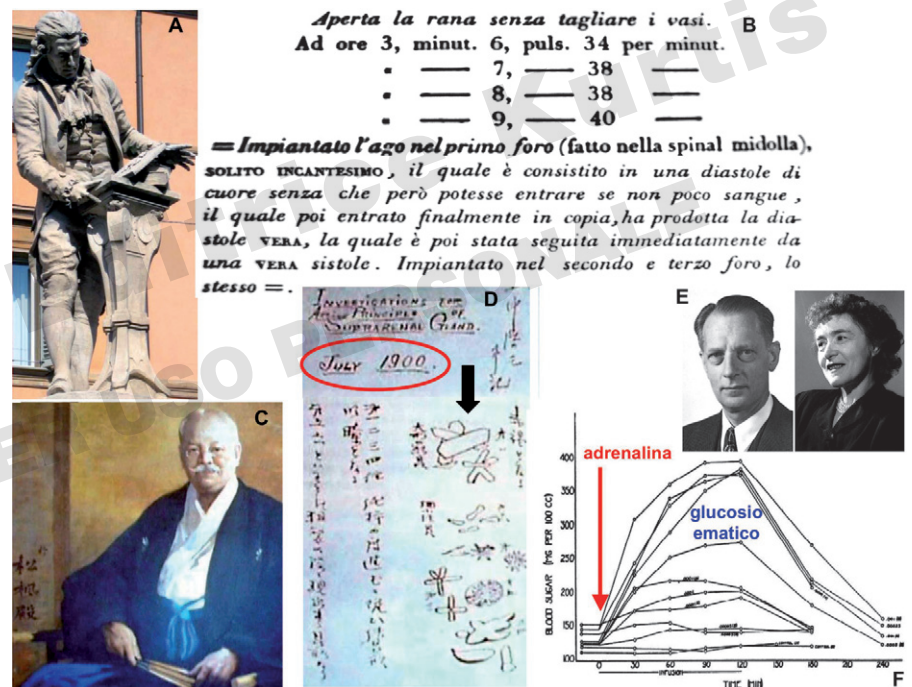
produca in modo completo una tale trasformazione nell'urina, sono necessarie 1,5-2 ore. Similmente, anche il sangue contiene molto zucchero. Gli esperimenti sono stati ripetuti sino ad oggi su sei

**Un**o Sguardo alla Storia

conigli e il Sig. Bernard ha riconosciuto che, a seconda dei casi, l'area del quarto ventricolo che era necessario pungere per produrre l'inattesa comparsa di zucchero nel sangue e nelle urine, era molto circoscritta e corrispondente a una zona poco al di sopra dell'origine dei nervi dell'ottavo paio. Tali risultati, sorprendenti per la novità, non hanno trovato, per il momento, una spiegazione. Verosimilmente dimostrano la peculiare influenza che il sistema nervoso esercita sulla regolazione della nutrizione e sono degni della maggiore attenzione da parte dei chimici – cioè dei laboratoristi –. Questi esperimenti, che hanno rivelato altri aspetti interessanti, vengono eseguiti su animali di specie differenti e in condizioni variabili; il Sig. Bernard esporrà i risultati in una memoria, che speriamo potrà essere comunicata a breve all'Accademia (Figura 1C) (1). Con questo esperimento Bernard inaugurò lo studio del controllo neuroendocrino della glicemia. Nel 1848 aveva scoperto l'azione glucoregolativa del fegato e il glicogeno epatico (2). Queste evidenze e il caso di un paziente diabetico nel quale l'iperglicemia era scomparsa a seguito di cirrosi (Figura 1D), lo indussero a ipotizzare un'origine epatica per il diabete mellito (3). Pertanto, consapevole dell'innervazione vagale del fegato e supportato dall'evidenza che la stimolazione elettrica del trigemino induceva secrezione salivare e lacrimale, ipotizzò (per altro correttamente) che il parasimpatico regolasse l'efflusso glicemico entro le vene sovraepatiche. Inizialmente ottenne nel cane deplezione di glucosio dal tessuto epatico dopo poche ore dalla sezione bilaterale di entrambi i nervi vaghi a livello del cuore, cosa che lo condusse a supporre un'azione iperglicemizzante

del vago epatico. Oggi, invece, sappiamo che la sezione vagale produsse perdita di inibizione tonica parasimpatica sulla gluconeogenesi e glicogenolisi, con prevalenza dell'azione glicogenolitica simpatica, rimasta intatta nel cane vivisezionato e quindi un esaurimento dei depositi epatici di zucchero. Successivamente cercò di produrre secrezione glicemica stimolando elettricamente il moncone vagale periferico, ma, come era da attendersi, non ottenne nulla (3, 4). Concluse (correttamente) che il

vago non stimolava il rilascio di glucosio dal fegato, ma non comprese che lo inibiva. Provò, quindi, ad indurre secrezione glucidica epatica tramite "puntura" del ventricolo bulbare, vicino all'emergenza del vago (Figura 1E) (corrispondente al suo nucleo motore dorsale) e ottenne iperglicemia e glicosuria transitorie, che definì *diabete artificiale* (Figura 1F). L'idea che la "puntura" del nevrasso producesse stimolazione neurale ebbe un precedente autorevole in Luigi Galvani (Figura 2A) il quale, pres-



**Figura 2** - A) Statua di Luigi Galvani, posta di fronte all'Archiginnasio di Bologna. Galvani fu professore di anatomia all'Università di Bologna e clinico ostetrico nell'Accademia delle Scienze; B) estratto dalla *Memoria* del 1778, inerente le esperienze di puntura midollare nella rana, che evidenziarono il controllo vegetativo spinale del cuore; C) ritratto del chimico giapponese Jokichi Takamine, che isolò l'adrenalina; D) nota autografa del luglio 1900, fatta dall'assistente di Takamine, Uenaka, relativa all'isolamento dell'adrenalina dalla midollare del surrene e alla sua modalità di cristallizzazione (freccia), ottenuta nei laboratori americani della Parke-Davis, la più antica compagnia farmaceutica statunitense, oggi assorbita dalla Pfizer; E) foto dei coniugi Cori, premi Nobel nel 1947; F) effetto iperglicemizzante prolungato di dosi subliminali di adrenalina iniettate nel coniglio per via endovenosa continua (vena auricolare marginale), dal lavoro originale dei Cori del 1930. Fu dimostrato che anche l'acido lattico aveva un comportamento sovrapponibile, suggerendo che i livelli circolanti di adrenalina regolavano tonicamente la glicemia e il ciclo glicolitico nei tessuti (fegato, muscolo).

so l'Accademia delle Scienze di Bologna, nel 1778, osservò nella rana il blocco del cuore in diastole (c.d. "incantesimo", per la rapidità con cui si instaurava) a seguito di "puntura" spinale (Figura 2B), che oggi sappiamo interrompere il tono simpatico cardiaco, con prevalenza di quello parasimpatico (condizione corrispondente allo *shock* midollare da trauma vertebrale). All'opposto, Bernard verosimilmente lesionò le fibre visceromotorie vagali destinate al fegato, interrompendo l'azione glucostatica del parasimpatico, ma irritò anche i contigui fasci reticolo-spinali bulbari, cui seguì ipertono simpatico con rilascio di adrenalina dal surrene [al tempo sconosciuta, sarà isolata nel 1900 da Jokichi Takamine (Figura 2C-D)], glicolisi epatica, rilascio pancreatico di glu-

cagone, inibizione della secrezione insulinica. In effetti, quando poi sezionò il vago epatico, non abolì l'iperglicemia da "puntura" bulbare, che invece fu prevenuta dalla sezione trasversa del midollo spinale sopra l'emergenza dei nervi splanchnici. Ne concluse che il sistema simpatico controllava la glicemia (3). Tale prospettiva anticipò di oltre 80 anni la dimostrazione fornita dai coniugi cechi Carl e Gerty Cori (Figura 2E), premi Nobel per la Medicina nel 1947, che l'adrenalina regola tonicamente l'omeostasi dei carboidrati a livello epatico e muscolare (Figura 2F) (5).

#### RINGRAZIAMENTI

Si ringrazia il Dott. Massimo Zini, Accademia delle Scienze dell'Istituto

di Bologna, per indicazioni sulle Memorie di Luigi Galvani.

#### Bibliografia

1. **Magendie F** 1849 In: *Memoires e Communications des Membres et des Correspondantes de l'Academie*. C R Acad Sci 28:393-394.
2. **Bernard C, Barreswill C** 1848. De la présence du sucre dans la foie. C R hebdomadaire Acad Sci 27:514-515.
3. **Bernard C** 1877 *Leçons sur le diabète et la glycogénèse animale*. Paris: Baillière, 355-368.
4. **Bernard C** *Leçons de physiologie expérimentale appliquée à la médecine, faites au Collège de France / vol I (semestre d'hiver 1854-1855)*. Paris: Baillière, 288-373.
5. **Cori CF, Cori GT, Buchwald KW** 1930 The mechanism of epinephrine action. VI. Changes in blood sugar, lactic acid and blood pressure during continuous intravenous injection of epinephrine. *Am J Physiol* 93:273-283.