

Die Dauer des zahnlosen Intervalles in Monaten und Dezimalbrüchen von Monaten

Zwischen den Zähnen	Knaben			Mädchen		
	rechnerisch ermittelt	graphisch	GÖDÉNY	rechnerisch ermittelt	graphisch	GÖDÉNY
Oberkiefer						
i_1-I_1	$1,75 \pm 0,545$	2,0–3,0	0,93	$1,75 \pm 0,547$	1,8–2,8	0,76
i_2-I_2	$4,25 \pm 0,587$	3,5–5,5	1,25	$2,75 \pm 0,480$	3,0–3,3	1,43
$c-C$	$3,75 \pm 0,754$	3,3–5,0	0,70	$2,25 \pm 0,613$	2,5–4,0	1,12
m_1-P_1	$1,75 \pm 0,991$	1,5–4,0	0,37	$1,25 \pm 0,805$	1,5–2,8	0,72
m_2-P_2	$1,25 \pm 0,856$	1,0–2,5	0,57	$0,75 \pm 0,886$	1,0–1,5	0,72
Unterkiefer						
i_1-i_1	$1,50 \pm 0,620$	1,0–1,5	0,45	*	*	*
i_2-i_2	$2,50 \pm 0,566$	2,5	0,56	$1,75 \pm 0,547$	1,3–2,1	0,93
$c-C$	$1,25 \pm 0,670$	1,5–2,0	0,63	$1,75 \pm 0,706$	2,0	0,93
m_1-P_1	$2,00 \pm 0,713$	2,5–4,0	0,41	$2,25 \pm 0,749$	2,3–2,8	0,48
m_2-P_2	$2,50 \pm 0,835$	2,5–5,0	0,42	$2,25 \pm 0,851$	2,3–4,3	0,48

Kleinbuchstaben bezeichnen die Milch-, Grossbuchstaben die bleibenden Zähne. *i* bzw. *I* Schneidezähne; *c* bzw. *C* Eckzähne; *m* Milchmolaren; *P* bleibende Prämolaren. Die Indexzahlen zeigen, ob es sich um den ersten oder zweiten Zahn der betreffenden Gattung handelt. Rechnerisch wurde das *statthafte Maximum* des zahnlosen Intervalles als Differenz zwischen mittlerer Durchbruchs- und Ausfallszeit ermittelt; dazu wird der mittlere Fehler des Intervallwertes angegeben. Graphisch wurde die Dauer des Intervalles zwischen 10 und 90% Präsenz des bleibenden Zahnes bestimmt; in der Tabelle sind Minimal- und Maximalwerte angeführt.

* Bei Mädchen erfolgt der Ausfall des mittleren, unteren Milchschneidezahnes und der Durchbruch des bleibenden Zahnes früher, so dass diese Prozesse in unserem Beobachtungsgut nicht erfasst werden konnten.

seits die Schwankungsbreite des graphisch bestimmten Intervalles (zwischen 10% und 90% Präsenz des bleibenden Zahnes; vgl. dazu GÖDÉNY³) angeführt. Als Ergänzung geben wir die von GÖDÉNY in der Stadt Debrecen nach wiederholter Untersuchung derselben Probanden festgestellten Intervallswerte (arithmetisches Mittel der von GÖDÉNY publizierten Minimal- und Maximalwerte). Die graphisch ermittelten Werte liegen in keinem einzigen Fall ausserhalb des Streuungsbereiches von drei mittleren Fehlern des berechneten Intervallwertes. Erwartungsgemäss sind die Intervalldurchschnittswerte kleiner als die jetzt bestimmten statthafte Intervallmaxima.

Im Gegensatz zu den grossen Schwankungen der Ausfalls- und Durchbruchstermine sind die Schwankungen des zahnlosen Intervalles viel geringer, so dass dieses Kriterium zur Beurteilung des normalen Verlaufs des Zahnwechsels besser geeignet scheint als die früher diskutierten Merkmale.

P. ADLER

Stomatologische Universitätsklinik, Debrecen, Ungarn, den 24. Mai 1956.

Summary

Besides the average age at shedding of the deciduous and at eruption of the permanent teeth, the edentulous interval between these two events has to be taken into account also, inasmuch as the individual variations of the latter are smaller than of the two former ones.

Diabete da allossana*

È noto che nel diabete è alterato il metabolismo del glucosio ed è invece normale quello del fruttosio¹. Secondo CHERNIK e CHAIKOFF² la lesione biochimica a carico della utilizzazione del glucosio si verificherebbe a livello delle iniziali reazioni di fosforilazione, reazioni che nei riguardi del fruttosio si esplicherebbero invece con intensità del tutto normale. Questi dati non rendono ragione del fatto che nel diabetico il fruttosio, a differenza del glucosio, venga ossidato con intensità normale fino ad acqua ed anidride carbonica. Infatti la demolizione del fruttosio, come quella del glucosio, porta alla formazione di acido piruvico³ e nel diabetico l'ossidazione di tale acido è inibita⁴. Per rendere ragione di questo fatto contrastante si potrebbe prospettare che il fruttosio sia in grado di rendere normale l'utilizzazione dell'acido piruvico. Con le ricerche riferite in questa nota si è tentato di convalidare o meno tale ipotesi determinando l'intensità dell'attività cocarbossilatica epatica di ratti resi diabetici e trattati con fruttosio.

* Nota N° 1: Rapporti fra utilizzazione del fruttosio ed attività cocarbossilatica.

¹ E. KULZ, *Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus* (Marburg 1875). – O. MINKOWSKI, Arch. exp. Path. Pharmac. 31, 85 (1893). – J. E. JOHANSEN, Skand. Arch. Physiol. 16, 263 (1904). – G. EMBDEN e S. ISAAC, Z. physiol. Chem. 99, 297 (1917). – S. S. CHERNIK e I. L. CHAIKOFF, J. biol. Chem. 188, 389 (1951). – A. E. RENOLD, A. B. HASTINGS *et al.*, J. biol. Chem. 209, 687 (1954).
² S. S. CHERNIK e I. L. CHAIKOFF, J. biol. Chem. 188, 389 (1951).
³ A. PLETSCHER, H. FAHRLÄNDER e H. STAUB, Helv. physiol. pharm. Acta 9, 338 (1951). – A. PLETSCHER e W. HESS, Helv. physiol. pharm. Acta 9, 46 (1951). – A. PLETSCHER e H. RENSCHLER, Helv. physiol. pharm. Acta 13, 25 (1955).
⁴ C. E. FROHMAN *et al.*, J. biol. Chem. 193, 803 (1951). – N. SILIPRANDI, Acta vitamin. 4, 249 (1950). – C. A. WILLER e A. B. HASTINGS, J. biol. Chem. 181, 131 (1949).

Ratti controllo		Ratti diabetici			Ratti diabetici trattati con fruttosio		
Ceppo LT N°	TDP: mm ³ CO ₂ per g tessuto fresco/40 min	Ceppo LT N°	glicemia g/1000 cm ³	TDP: mm ³ CO ₂ per g tessuto fresco/40 min	Ceppo LT N°	glicemia g/1000 cm ³	TDP: mm ³ CO ₂ per g tessuto fresco/40 min
4	549	12	3,20	238	18	3,20	497
5	589	13	4,48	460	19	7,70	718
6	642	14	2,70	353	20	4,23	654
7	710						
8	566						
medie		t = 4,278; P < 0,01			t = 3,000; P < 0,05		
σ							
ε							
611		350			623		
66		111			114		
21		45			46		

Ceppo PG N°	TDP: mm ³ CO ₂ per g tessuto fresco/40 min	Ceppo PG N°	glicemia g/1000 cm ³	TDP: mm ³ CO ₂ per g tessuto fresco/40 min	Ceppo PG N°	glicemia g/1000 cm ³	
1	454	9	3,85	153	15	5,84	344
2	334	10	3,85	123	16	3,91	378
3	304	11	3,50	108	17	3,40	466
medie		t = 4,916; P < 0,01			t = 6,871; P < 0,01		
σ							
ε							
364		128			396		
79		23			63		
32		9			26		

Cocarbossilasi (TDP) epatica di ratti normali, di ratti diabetici per allossana e di ratti diabetici trattati con fruttosio. I valori sono espressi in mm³ di CO₂ liberata in 40 min per ogni grammo di fegato fresco. Dalla curva standard, precedentemente eseguita con cocarbossilasi Hoffmann-La Roche, risulta che 1 μ g di cocarbossilasi equivale a 29 mm³ di CO₂. - I valori di t e di P sono stati scritti fra le medie comparate statisticamente.

Metodi. Sono stati adoperati tre lotti di ratti albini, di sesso maschile, del peso di circa 200 g, alimentati *ad libitum*. Un lotto non è stato sottoposto ad alcun trattamento ed è servito di controllo. In un secondo lotto si è provocato il diabete mediante una iniezione endoperitoneale di allossana alla dose di 150-200 mg/kg di peso corporeo. In un terzo lotto si è pure provocato il diabete allossanico e, una volta che questo si era instaurato in modo evidente e stabile, si iniziava il trattamento con fruttosio che veniva iniettato (sciolto in soluzione fisiologica) per via endoperitoneale alla dose di 500 mg pro capite 90 min prima dell'uccisione. I valori della glicemia che figurano nella Tabella corrispondono al dosaggio eseguito, mediante il metodo di HAGEDORN-JENSEN, subito prima della iniezione del fruttosio. Tutti gli animali venivano sacrificati dopo un periodo di digiuno di 18 h.

L'attività cocarbossilasica del fegato è stata determinata seguendo il metodo manometrico di OCHOA e PETERS⁵ con la modificazione apportata da SILIPRANDI⁶. I valori ottenuti sono stati espressi in mm³ di CO₂/g di fegato fresco/40 min.

Risultati e discussione. Dai risultati di queste ricerche si può dedurre innanzitutto che già in condizioni fisiologiche l'intensità di azione della cocarbossilasi epatica varia notevolmente da animale ad animale e che tali variazioni dipendono dalla diversità di ceppi di ratti adoperati.

Nel corso del diabete allossanico vi ha una diminuzione dell'attività della cocarbossilasi epatica in media di circa il 54%. Tale attività ritorna alla norma dopo trattamento con fruttosio.

La diminuzione dell'attività cocarbossilasica provocata dalla deficienza di insulina è stata riscontrata anche da SILIPRANDI⁶ e, con ogni probabilità, deve essere riferita al fatto che in queste condizioni vi ha una diminuzione della fosforilazione della tiamina, diminuzione, che secondo FOÀ *et al.*⁷, è di circa il 55%. Facciamo notare come l'intensità della diminuzione dell'attività cocarbossilasica da noi riscontrata (54%) sia analoga alla diminuzione della fosforilazione della tiamina osservata da FOÀ e collaboratori. In disaccordo con i risultati da noi ottenuti e con quelli degli altri autori su citati sono quelli comunicati da DE BERNARD⁸ secondo il quale nel diabete da allossana non vi sarebbe alcuna variazione della cocarbossilasi epatica.

Il fatto che il fruttosio riporti alla norma l'attività della cocarbossilasi epatica ci sembra di non facile interpretazione; qualora si dovesse ammettere che la diminuita attività cocarbossilasica sia da riferire ad una diminuzione della fosforilazione della tiamina, bisognerebbe pensare che il fruttosio, *in vivo*, riesca in qualche maniera a riportare alla norma l'intensità di fosforilazione della tiamina stessa. Se poi questo avvenga per attivazione diretta della tiaminchinasi oppure per una maggiore disponibilità di A.T.P. è una questione che i presenti risultati sperimentali non possono in alcun modo chiarire. Tuttavia la seconda ipotesi ci sembra più attendibile in quanto è già stato dimostrato (KAPLAN *et al.*⁹) che nel diabete da allossana vi ha una diminuzione degli esteri fosforici ricchi di energia, e che il fruttosio possa aumentare la disponibilità di tali esteri

⁵ S. OCHOA e R. A. PETERS, *Biochem. J.* 32, 1501 (1938).

⁶ N. SILIPRANDI, *Acta vitamin.* 4, 249 (1950).

⁷ P. P. FOÀ *et al.*, *Arch. Biochem.* 40, 323 (1952).

⁸ B. DE BERNARD, *Boll. soc. Ital. Biol. sper.* 30, 457 (1954).

⁹ N. O. KAPLAN *et al.*, *Science* 102, 447 (1945).

potrebbe dedursi dal fatto che esso, nell'organismo diabetico, viene normalmente ossidato fino ad H_2O e CO_2 . Per poter pensare che il fruttosio faccia aumentare nel diabetico la sintesi di A.T.P. bisogna naturalmente ammettere che in queste condizioni sperimentali permanga una certa efficienza dei sistemi che presiedono alla fosforilazione ossidativa, ciò che, d'altra parte, risulterebbe dalle ricerche di PARKS *et al.*¹⁰.

C. R. ROSSI, F. ROSSI e
C. S. ROSSI

Istituto di Chimica Biologica e Istituto di Patologia Generale, Università di Padova, Italia, il 1° giugno 1956.

Summary

Insulin deficiency induced by alloxan treatment reduces cocarboxylase activity in the liver of rat. Such enzymatic activity, however, is brought back to the normal speed by fructose injection. It is suggested that fructose, the turn-over of which in diabetic animals is normal, may be capable of furthering the synthesis of A.T.P. and enhancing phosphorylation of thiamine into cocarboxylase.

¹⁰ R. E. PARKS, J. ADLER *et al.*, J. biol. Chem. **214**, 693 (1955).

Diabete da allossana*

Secondo numerosi autori (vedi recente monografia di STADIE¹) l'insulina interviene nella regolazione del metabolismo lipidico aumentando i processi di sintesi di acidi grassi a lunga catena di atomi di carbonio e diminuendo i processi di ossidazione. Quindi nel fegato dell'organismo diabetico vi ha da un lato una diminuzione della sintesi di acidi grassi a lunga catena di atomi di carbonio e, d'altro lato, un aumento dell'ossidazione degli acidi grassi. L'aumento dell'ossidazione implica naturalmente una maggior disponibilità di acil-Coenzima A in quanto il processo ossidativo può esplicarsi soltanto previa formazione di acidi grassi attivi, vale a dire di

* Nota N° 2: Sulla formazione degli Acil-Coenzima A nel fegato.

¹ W. C. STADIE, *Physiol. Rev.* **34**, 52 (1954).

acidi grassi esterificati col gruppo sulfidrilico del Coenzima A (LYNEN e OCHOA²). D'altra parte un aumento della formazione degli acil-Coenzima A implica un aumento dell'attività degli "enzimi attivanti", vale a dire di quegli enzimi che, in presenza di A.T.P., esterificano il gruppo sulfidrilico del Coenzima A col carbossile dell'acido grasso. Il fatto che nel fegato dell'organismo diabetico da pancreasectomia sia diminuita la disponibilità di Coenzima A (PONTREMOLI e IVALDI³) non è necessariamente in contrasto con un eventuale aumento nella formazione degli acil-Coenzima A in quanto il Coenzima A, una volta terminato il ciclo ossidativo, viene liberato rendendosi nuovamente disponibile. D'altra parte secondo le ricerche di FONNESU⁴ nel diabete allossanico non vi ha alcuna variazione del contenuto di Coenzima A nel fegato. In contrasto con un eventuale aumento della formazione degli acil-Coenzima A non ci sembra nemmeno la diminuita disponibilità di A.T.P. del fegato diabetico (KAPLAN e GREENBAUM⁵) in quanto occorre una sola mola di A.T.P. per formare una mola di acil-Coenzima A e durante il ciclo ossidativo di questo si ricaricano cinque mole di A.T.P. per ogni mola di acetil-Coenzima A che si forma. Non si può pertanto escludere che un contenuto anche modesto di A.T.P. sia pur sempre sufficiente per sostenere l'eventuale aumentata richiesta per un intensificato metabolismo lipidico.

Con le ricerche riferite nella presente nota si è determinato se l'aumentata ossidazione dei lipidi che, secondo esperimenti ormai numerosi, si verifica nel fegato dell'animale diabetico, fosse accompagnata da un aumento della formazione degli acil-Coenzima A. Le ricerche di IVALDI e PONTREMOLI⁶ sembrerebbero escludere tale eventualità, però ci sembra che i dati riferiti da questi autori, considerati alla luce delle ricerche di LIPMANN e TUTTLE⁷ esprimano non tanto l'attività degli enzimi attivanti quanto quella delle esterasi.

Metodi. Sono stati adoperati ratti albin, di sesso maschile, del peso medio di 200 g. Il diabete è stato

² F. LYNEN e S. OCHOA, *Biochem. biophys. Acta* **12**, 299 (1953).

³ G. IVALDI e S. PONTREMOLI, *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.* **31**, 499 (1953).

⁴ A. FONNESU, Comunicazione personale.

⁵ N. O. KAPLAN *et al.*, *Science* **102**, 447 (1945).

⁶ S. PONTREMOLI, G. IVALDI e C. DULIO, *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.* **31**, 501 (1955).

⁷ F. LIPMANN e L. C. TUTTLE, *Biochem. biophys. Acta* **4**, 301 (1950).

Trattamento	N. animali	Substrato	mg N ₂ in 100 mg di enzima secco	μM di acido idrossammico	
				% mg di enzima secco	% mg di azoto
Normali . .	6	acido Butirrico	$3,09 \pm 0,56$	$4,29 \pm 0,82$	$140,36 \pm 24,63$
Diabetici . .	7	acido Butirrico	$4,64 \pm 0,57$	$4,35 \pm 1,54$	$93,65 \pm 31,43$
			$t = 4,87 - P < 0,01$	$t = 0,27 - 0,8 > P > 0,7$	$t = 0,18 - 0,9 > P > 0,8$
Normali . .	5	acido Caprilico	$2,93 \pm 0,31$	$8,98 \pm 2,68$	$314,70 \pm 91$
Diabetici . .	4	acido Caprilico	$4,19 \pm 0,18$	$9,20 \pm 4,30$	$220,40 \pm 110$
			$t = 5,72 - P < 0,01$	$t = 0,09 - P > 0,9$	$t = 1,40 - 0,9 > P > 0,8$

Formazione degli acil-Coenzima A nel fegato di ratti normali e diabetici. I valori (medi) sono espressi in μM di acido idrossammico formato p. 100 mg di enzima secco e p. 100 mg di N₂. – La glicemia degli animali diabetici variava entro i limiti $2,38-7,72 \text{ g}^{100}$. – I valori statistici di t e P sono stati calcolati mediante il metodo di FISHER⁸.

⁸ R. A. FISHER, *Metodi statistici ad uso dei ricercatori* (U.T.E.T., Torino 1948).