

77-15116

Dott. FRANCO CATTANEO - Dott. ALDO COLLI

COLESTERINEMIA E DIABETE MELLITO

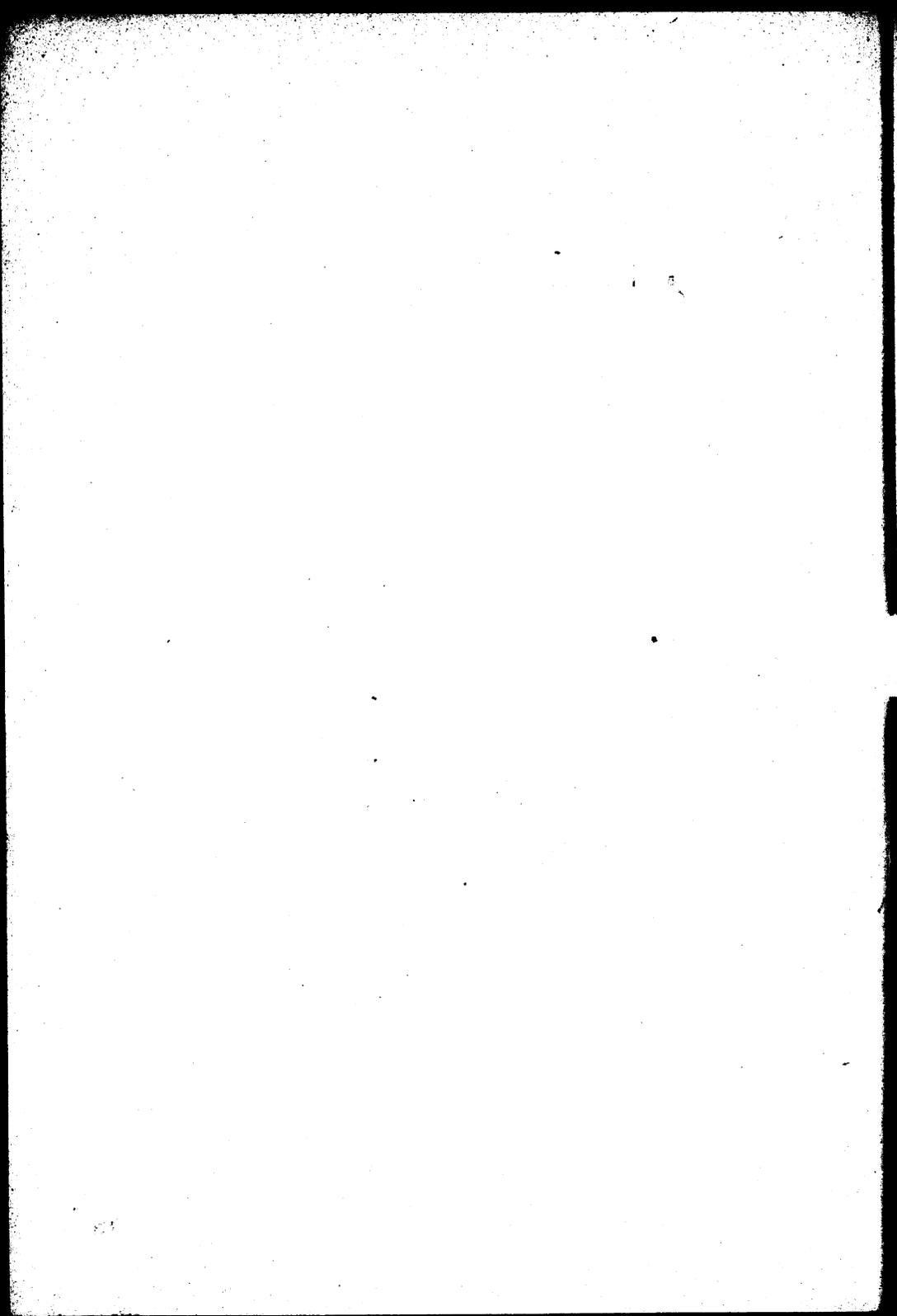
Nota I - Confronti tra colesterinemia e glicemia prima e dopo trattamento insulinico.

Estratto dall'ARCHIVIO
PER LO STUDIO DELLA FISIOPATO-
LOGIA E CLINICA DEL RICAMBIO
Anno X - Fasc. 5



DITTA TIPOGRAFIA CUGGANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35

1942-XX



COLESTERINA E DIABETE MELLITO

NOTA I. — CONFRONTI TRA COLESTERINEMIA E GLICEMIA
PRIMA E DOPO TRATTAMENTO INSULINICO

DOTT. FRANCO CATTANEO
ASSISTENTE

DOTT. ALDO COLLI
INTERNO

È un dato ormai da tempo acquisito in clinica la tendenza a valori ipercolesterinici nel diabete mellito (d. m.).

L'evidente stretta analogia tra alterazioni che compaiono nel ricambio lipidico in questa malattia e quelle che si sono sperimentalmente osservate in organismi animali in seguito a lesione o ad asportazione del pancreas ha fin dall'inizio attirato l'attenzione degli studiosi. Così ad es. sono ben note nei lavori classici le esperienze di SEO, che ha notato in cani pancreasectomizzati il manifestarsi di notevole iperlipemia (aumento della lipemia totale e della colesterinemia), e l'osservazione di NAUNYN, il quale poté dimostrare iperlipemia in un cane affetto da diabete spontaneo per necrosi pancreatica.

A complicare l'interpretazione di questi dati sperimentali nei confronti delle alterazioni che si manifestano nel d. m. sono poi venuti lavori clinici confermantì l'esistenza di iperlipemia secondaria a lesione pancreatica in assenza di segni di alterato ricambio glucidico (JOËL, WIJNHAUSEN).

Secondo BÜRGER le alterazioni quantitative che si notano a carico di determinate frazioni lipidiche e segnatamente della colesterina ematica nel d. m. per frequenza ed intensità meritano di essere ricordate accanto a quelle che compaiono nelle gravi epatopatie e nelle nefrosi.

Se semplice valore storico hanno ormai le antiche osservazioni di studiosi, in epoca ancora anteriore al dosaggio dei lipidi e delle loro frazioni, che nel d. m. le sostanze grasse del sangue si presentano talora in quantità tale da conferire al siero aspetto lattescente (MARIET), già maggiore importanza hanno i primi dosaggi, sia pure eseguiti con metodi talora assai imprecisi, svelanti come la lipemia nel diabete si presenti molto sovente au-

mentata (STADELMANN, NEISSER, BÜRGER e BEUMER, STEPP, FISCHER, HEWSON, GMELIN, BORNSTEIN, BACMEISTER e HENES, FRUGONI e MARCHETTI, HENES, ecc...).

Si vide in seguito che l'aumento dei grassi ematici nel d. m. non riguardava una sola frazione ma poteva interessare tutte quante le frazioni lipidiche: la colesterina, per es., è stata notata aumentata in qualche caso in proporzioni tanto cospicue da quadruplicare il valore medio normale (BEUMER).

Nel 1907 comparvero le prime ricerche sistematiche di KLEMPERER e UMBER sul comportamento delle varie frazioni lipemiche nel d. m., di cui faremo cenno più avanti.

BLOOR (1916), studiando la lipemia diabetica col metodo di KUMAGAWA-SUTO, trovò in casi di diabete grave un aumento della lipemia fino a valori doppi della norma, mentre in casi di diabete lieve sovente la lipemia oscillava intorno a valori normali. Il BLOOR trovò un aspetto lattescente del siero solo in due casi su 38: notò pure che l'aumento dei lipidi avveniva soltanto nella parte plasmatica, non invece nella parte corpuscolata del sangue. A proposito della lipemia visibile (lattescenza) lo stesso A. poté osservare che compariva non soltanto in rapporto all'elevato tasso dei lipidi serici ma in rapporto anche al loro stato chimico-fisico.

Ricerche di ALLEN, di FISCHER e di altri A.A. hanno infatti confermato che si potevano avere sieri normalmente limpidi con lipemia superiore al 4 % e all'opposto sieri lattescenti con lipemia meno elevata.

Sempre col metodo di BLOOR, JOSLIN, BLOOR e GRAY eseguirono oltre un centinaio di determinazioni sopra individui diabetici, divisi per gruppi a seconda della gravità della malattia. Da un punto di vista generale, considerando eventuali rapporti tra valori lipemici e di riserva alcalina, questi A. A. videro che nei p. con acidosi la lipemia totale era più alta che non in quelli senza acidosi. Però non poterono dimostrare una stretta proporzionalità tra entità dell'acidosi ed elevatezza lipemica, tanto è vero che sovente i valori lipemici più elevati sono stati registrati proprio in forme gravi di diabete non acidotico.

Il frequente manifestarsi della iperlipemia contemporaneamente all'acidosi è stato infatti rilevato da moltissimi ricercatori.

KLEMPERER e UMBER, per es., su 9 casi di diabete acidotico trovarono 8 volte iperlipemia. BÜRGER in 7 gravi diabetici notò 5 volte iperlipemia. Questo A. ha poi affermato che la iperlipemia non solo tende nel diabete ad associarsi all'acidosi, ma sovente l'iperlipemia è dipendente dal grado di acidosi. FEIGL, dosando in 100 diabetici la lipemia col metodo di BLOOR,

trovò che le più alte lipemie si sono notate in casi di acidosi, pur senza alcun stretto rapporto con lo stato acidotico: la lipemia non ha rilevato alcun stretto rapporto neppure col contenuto in carboidrati della dieta seguita dai pazienti. GRAY in 558 casi di diabete, dosando la lipemia sempre col metodo di BLOOR, ha trovato nel 78 % dei casi un aumento dei lipidi ematici. Anche egli ha riscontrato le lipemie più alte nelle forme gravi di diabete, dato al quale egli attribuisce un significato prognostico di particolare importanza. Valori elevati di lipidi ematici hanno pure trovato COWIE e HOAG in diabetici con lipemia visibile. È interessante notare come questi A. A., dopo pasti abbondanti di lipidi e scarsi di proteine e di carboidrati, abbiano notato in tutti i loro casi una diminuzione della lipemia a digiuno; la condizione di digiuno prolungato tenderebbe invece ad aumentare il tasso lipidico nel sangue. Queste ricerche sull'azione determinata da una dieta ricca di grassi e povera di protidi vennero confermate da MARSH e WELLER e da MARSH e NEWBURGH. Comportamento questo che non va d'accordo coll'ipotesi di FALTA (cit. da DIRK e HOFFMANN) il quale spiega la maggior parte dei casi con tasso lipemico non elevato in casi di diabete grave con l'uso di una dieta protratta insufficiente specialmente in grassi. BLIX, determinando la lipemia in forme sia gravi che leggere di d. m. col metodo di BLOOR da lui stesso modificato, ha notato come solo eccezionalmente la lipemia è aumentata in modo notevole tanto da raggiungere persino valori di g. 6,5 %: in gran parte egli ha notato aumenti assai più modesti, senza alcuna proporzionalità coll'altezza della glicemia; egli pure ha osservato le più alte lipemie in p. con acidosi: conferma inoltre le ricerche dei precedenti A. A. riguardanti la diminuzione della lipemia in soggetti sottoposti a diete abbondanti di lipidi. In nessun caso l'A. ha notato, anche somministrando dieta ricca di grasso per molto tempo, aumento della lipemia a digiuno: il digiuno secondo l'A. determinerebbe un abbassamento della lipemia quando questa è precedentemente aumentata, mentre non provocherebbe alcuna variazione se la lipemia si presenta normale.

In complesso esiste una sufficiente concordanza da parte dei vari A. A. nel rilevare una tendenza a valori iperlipemici nel d. m., specialmente in quelle forme in cui più grave è l'alterazione del ricambio glucidico, anche se non sembra dai più rilevabile alcun stretto rapporto collo stato acidotico del soggetto.

Nette divergenze di dati si rilevano invece quando si vogliono conoscere le singole frazioni lipidiche che partecipano a dare il quadro della iperlipemia diabetica.

KLEMPERER e UMBER hanno notato che l'aumento dei lipidi ematici in questa malattia è essenzialmente dovuto alla frazione colesterinica, tanto che hanno denominato questa iperlipemia col nome di iperlipoidemia. Così mentre ADLER, BLOOR, BLIX hanno notato prevalentemente un aumento dei grassi neutri del sangue, MACLEOD, STORN, BÜRGER, ecc. hanno affermato che l'aumento è parallelo per tutte le varie frazioni. LEITES e collaboratori hanno riscontrato valori normali o leggermente aumentati di grassi neutri nel sangue. Secondo VESA e KALAJA sono aumentati colesterina e fosfatidi.

Mentre GRIESHABER avrebbe osservato che la ipercolesterinemia è caratteristica nei casi evolutivi di d. m. con grave perturbamento metabolico, MORACCHINI e MAESTRI hanno trovato aumento della colesterinemia nella quasi totalità dei casi di d. m. di lieve e media gravità. Il MACLEOD, studiando il comportamento delle varie frazioni lipemiche in diabetici di media gravità, ha trovato valori aumentati non solo di grassi neutri ma anche di colesterina e fosfatidi. STONE ha notato pure aumento della colesterinemia parimenti a quella degli acidi grassi e dei grassi neutri.

Molti A. A., in ispecie tra i primi, si sono limitati a dosare la colesterinemia senza distinguere le due frazioni: libera e combinata. Questa distinzione ha portato ad interessanti e controverse constatazioni; mentre una serie di A. A. avrebbe trovato che nel d. grave acidosico l'aumento della colesterina è in prevalenza a carico della libera, cioè in altre parole l'ipercolesterinemia nel d. grave avrebbe molte analogie con quella che si verifica nella insufficienza epatica (IMRIE, BLOOR e KNUSON, FEIGL, RUSZNYAK, THANNHAUSER e SCHABER, ecc...), ci sono altri A. A. di altrettanto valore ed in altrettanto buona schiera, fra i quali BÜRGER e BEUMER, CONDORELLI, BUFANO, ecc..., i quali sostengono che nel d. grave l'ipercolesterinemia è in massima parte a carico della esterificata, quindi con aumento più o meno spiccato del rapporto esteri colesterinici/colesterina libera.

Sono poi da ricordare anche quegli A. A. i quali non hanno riscontrato aumento della colesterinemia: così tra questi CHAUFFARD e collaboratori non trovarono ipercolesterinemia neanche in casi di d. grave; APERT, PÉCHERY e ROUILLARD su 9 diabetici di media gravità trovarono pure valori pressapoco normali. Gli stessi risultati notò BANG; BLIX ha constatato aumento della frazione colesterinica solo nei casi più gravi.

Interessanti sono anche le ricerche intese ad indagare eventuali rapporti tra variazioni glicemiche e variazioni colesterinemiche nel d. m.

Numerosi sono gli A. A. i quali ritengono non esista alcuna dipendenza tra glicemia e colesterinemia (MAC CRUDDEN e SERGENT, DENIS,

PATRIZI, GIANI, ecc...). JOSLIN invece avrebbe trovato un certo parallelismo tra glicemia e colesterinemia nelle forme di lieve diabete; invece nelle forme gravi la colesterinemia tenderebbe ad elevarsi di più che non la glicemia.

Tra i più recenti A. A. italiani che hanno studiato il ricambio colesterinico nel d. m. dobbiamo ricordare in prima linea, per essersene occupato con particolare competenza, MONASTERIO (1938), il quale ha riscontrato nel d. insulare, prima del trattamento insulinico, un aumento della lipemia a digiuno di regola in misura moderata, eccezionalmente ha notato una lipemia visibile. Confrontando le singole frazioni lipidiche, questo A. ha riscontrato un notevole aumento dei grassi neutri: la colesterina totale è di regola normale, prevalendo di solito la frazione libera sulla combinata. Egli non ha trovato alcun stretto rapporto tra il tasso dei lipidi ematici totali (e anche della colesterina) e gravità del diabete, sebbene i più alti valori egli li abbia osservati con maggior frequenza nelle forme più gravi.

SANTARSIERO (1939), studiando in forme di diabete di varia intensità il comportamento della colesterina e sue frazioni in rapporto alla glicemia in condizioni di digiuno, prima del trattamento insulinico ed in periodi successivi di tempo fino a completa normalizzazione del ricambio carboidrato, ha riscontrato che nella maggior parte dei casi di d. m. non acidotico, prima di ogni cura, il meccanismo che regola l'aumento della colesterina inteso come fattore di compenso, interviene più facilmente finché la glicemia si mantiene entro i limiti da g. 1,30-2 ‰. Quanto più vicina ai valori normali è la glicemia, tanto maggiore è la colesterinemia. Quando la glicemia supera i g. 2 ‰ la colesterinemia si mantiene entro i limiti normali, quasi che il meccanismo di compenso sia meno efficace. L'A. non esclude però che, in via eccezionale, in qualche caso con glicemia non molto elevata possa mancare l'ipercolesterinemia, e viceversa che si possa avere ipercolesterinemia notevole in casi con glicemia superiore al 2 ‰.

Anch'egli va d'accordo con quegli A. A. che trovano un aumento della colesterina esterificata rispetto alla libera.

Valori di lipemia sempre notevolmente alti specialmente in esteri colesterinici e fosfatidi trovò CESÀRO (1939) nel diabete grave.

PICCININO (1939) in diabeti di varia intensità ha trovato un aumento quasi costante della colesterinemia; i valori meno alti li ha trovati in 3 casi in cui era già in corso il trattamento insulinico. GIGLI (1941) in 5 casi di coma diabetico ha trovato aumento della lipemia, dovuto principalmente a gliceridi e in misura più modesta a colesterina e a fosfatidi.

Numerose le ipotesi che i vari A. A. hanno creduto bene di emettere per spiegare il fenomeno iperlipemico ed ipercolesterinmico nel d. m., ipotesi alcune delle quali sono definitivamente tramontate, altre persistono raccogliendo maggiore o minor suffragio tra gli studiosi.

Ricordiamo qui appena la interpretazione di FISCHER, che spiegava l'iperlipemia diabetica colla scomparsa del potere lipolitico del sangue, avendo notato che il contenuto in grassi del sangue iperlipemico non variava se lasciato a se per molti giorni, mentre si verificava subito una notevole diminuzione quando si aggiungevano degli eritrociti normali. KONNSTEIN e MICHAELIS hanno pubblicato di aver trovato nelle emazie di soggetti normali un fermento lipolitico che manca, secondo la loro tesi, in casi di gravi iperlipemie diabetiche. Queste ricerche non vennero però confermate da altri A. A. (BEUMER e BÜRGER).

KLEMPERER e UMBER, in base ai loro risultati dai quali risultava essere l'ipercolesterinemia la maggiore responsabile della iperlipemia, hanno prospettato l'ipotesi che l'ipercolesterinemia diabetica sia dovuta alla continua distruzione di tessuti con passaggio della colesterina nel sangue. GIANI ha giustamente osservato che non sempre la rapida consunzione porta ad ipercolesterinemia; per es. nel tifo, nella tubercolosi florida evolutiva, si osservano di regola valori bassi o normali. HECK afferma che non c'è nessun parallelismo tra distruzione cellulare e ipercolesterinemia, opinione questa condivisa da numerosi A. A.

La causa della distruzione cellulare dovrebbe, come hanno prospettato KLEMPERER e UMBER, risiedere in un'azione tossica svolta dai chetoacidi dell'organismo abnormemente aumentati. Questa ipotesi è stata pure condivisa da BÜRGER e il fenomeno venne persino paragonato alla ipercolesterinemia che si può produrre nell'organismo animale in seguito ad accumulo di sostanze narcotiche: ipercolesterinemie vennero riscontrate per avvelenamento acuto da alcool (BÜRGER e SCHWEISSHEIMER), sperimentalmente ottenute da E. e J. KEESER. Però a queste ipotesi venne mossa la fondamentale obiezione che ci sono casi in cui la ipercolesterinemia, anche notevole, non è accompagnata dall'acidosi.

Altra spiegazione sarebbe quella di una scarsa utilizzazione dei grassi e quindi anche di colesterina, oppure anche di una insufficiente eliminazione attraverso un fegato funzionalmente alterato: spiegazione quest'ultima veramente poco plausibile se si accettano le ricerche di quegli AA. tendenti a valorizzare il crasso come una delle principali vie di eliminazione della colesterina dell'organismo (HEINLEIN).

GEELMUYDEN (1923), avendo riscontrato nel diabete umano contemporaneamente iperlipemia con infiltrazione grassa nel fegato ed acidosi,

spiega la patogenesi del quadro ipercolesterinemico colla diminuzione fino a scomparsa del glicogene epatico, colla mobilitazione successiva dei grassi di deposito (quindi lipemia secondaria), grassi che vengono convogliati al fegato, ove probabilmente ha luogo la trasformazione in carboidrati; a sostegno di questa concezione stanno l'abbassamento notevole del quoziente respiratorio nel d. m. (FLUGER, GEELMUYDEN) e l'elevato rapporto glicozoturico in diabetici a dieta priva di carboidrati.

CAMPBELL, conservando alla iperlipemia il significato di fattore di compenso, la interpretava come espressione di una aumentata mobilitazione lipidica generale per compensare colla combustione diretta dei grassi la deficienza calorigena e dinamogena risultante dalla incompleta combustione dei carboidrati. Questo modo di considerare l'iperlipemia diabetica, analogamente alla iperlipemia da digiuno, non come dovuta ad alterazione del ricambio intermedio lipidico, ma bensì quale iperlipemia da trasporto è anche condiviso da THANNHAUSER e dalla maggior parte degli AA. Però anche quest'ultime teorie non sono del tutto prive di obiezioni: BÜRGER ha notato che esse non spiegano quei casi in cui la frazione colesterinica risulta essere quella maggiormente, se non la sola, responsabile della iperlipemia, specialmente considerato che i grassi di deposito sono relativamente poveri in colesterina.

Interessantissime constatazioni sono state fatte nei diabetici seguendo le modificazioni indotte dall'insulina sui quadri ematici lipidico e glicemico contemporaneamente, osservazioni che hanno fornito lo spunto per deduzioni oltremodo interessanti su certi aspetti del complesso perturbamento metabolico in questa malattia.

Basti accennare al quesito tuttora aperto se l'azione dell'insulina sul quadro lipemico nel d. m. avvenga tutto indirettamente attraverso una regolarizzazione del ricambio glucidico oppure se l'insulina ha anche un diretto punto di attacco sul metabolismo dei grassi.

In linea generale si può ammettere che il trattamento insulinico è capace di indurre accanto alla normalizzazione della glicemia, modificazioni del quadro lipemico ben chiare, specialmente quando questo è inizialmente elevato (ASCOLI, SILVESTRI e MARINO, LABBÉ, LABBÉ e TAMALET, FONSECA, CONDORELLI ecc.).

Però l'entità di questa influenza è stata variamente notata dai singoli AA., alcuni dei quali si limitarono al dosaggio dei lipidi totali, altri ricercarono anche il comportamento delle singole frazioni: in più lo studio è stato variamente impostato, ora ricercando le variazioni lipemiche dopo un'unica carica di ormone pancreatico, ora dopo prolungato trattamento insulino-dietetico.

Così ASCOLI, SILVESTRI e MARINO hanno notato un abbassamento della lipemia talora in maniera più sensibile e duratura che non della glicemia; FONSECA ha pure dimostrato un abbassamento dei valori lipemici inizialmente elevati.

LABBÉ e TAMALET, CHAUFFARD, BRODIN e YOVANOVITCH, in seguito ancora LABBÉ e BOULIN ecc., tutti riscontrarono un'azione regolatrice dell'insulina sulla lipemia e specialmente sulla ipercolesterinemia del d. m., azione che secondo LABBÉ e TAMALET è talora rapida e quasi brutale, tanto più rimarchevole in quanto dalle osservazioni di PARTURIER l'insulina non avrebbe effetto nell'ipercolesterinemia della litiasi biliare. BLIX non constatò durante il trattamento insulinico una costante diminuzione della lipemia parallelamente a quella della glicemia: lo stesso effetto sulla lipemia diabetica ottenne egli anche col solo trattamento dietetico: in base a queste ed ad altre ricerche egli ritiene che l'influenza dell'insulina sui grassi in genere sia secondaria al miglioramento del ricambio carboidrato. Questa spiegazione venne combattuta da HAUTEFEUILLE, il quale, associandosi alle conclusioni sperimentali di LABBÉ e TAMALET, ammette che l'insulina abbia azione diretta e cospicua sulla lipemia.

BUFANO ha riscontrato che nel diabete grave iperlipemico, la somministrazione di quantità sufficiente di insulina abbassa specialmente o unicamente gli esteri colesterinici: invece in casi di lieve diabete normolipemico l'insulina non muta in modo uniforme il quadro lipemico. NISSEN, sia in forme gravi di d. m. che in forme più leggere, non constatò dopo un'unica iniezione di insulina un'azione diretta e costante sui lipidi ematici. Il trattamento con ormone pancreatico esercita, secondo CASOLO, una evidente influenza sulla lipoidemia: l'A. nota che le variazioni di questa appaiono più modeste e meno costanti di quelle segnalate nel ricambio glucidico: la cura insulinica influenza poi maggiormente la colesterina che non la lecitina. CASSANO, mentre non ha trovato nel coma diabetico alcuna apprezzabile azione dell'insulina, anche in dose elevata, sul quadro lipemico, in casi meno gravi ha potuto dimostrare modificazioni sostanziali della lipemia, specialmente nella distribuzione delle varie frazioni lipoidee.

In epoca ancora più recente troviamo FENZ (1936), il quale ha notato che valori anche considerevolmente alti di lipemia vengono abbassati dopo ripetute iniezioni di insulina, non è però riuscito a dimostrare diminuzione dopo una sola introduzione di ormone. In casi di d. m. sensibili all'azione dell'insulina l'A. ha notato regolarmente dopo trattamento una diminuzione fino alla norma e talvolta a valori anche più bassi di tassi colesterinici inizialmente spesso molto elevati: al contrario questa azione

regolatrice è mancata, e in qualche caso si è persino determinato un aumento, in forme di diabete insulino-resistenti, anche se talvolta mostravano solo modici aumenti iniziali della colesterinemia.

Comportamento diverso del tasso lipemico a seconda della gravità del diabete hanno notato DIRR e HOFFMANN (1937), tanto che i due AA. gli attribuiscono un certo valore prognostico. Infatti mentre nelle forme lievi essi hanno notato una parallela riduzione dei valori iperglicemici ed iperlipemici in seguito ad opportuno trattamento dietetico-insulinico, nelle forme più gravi questo parallelismo non si verificava.

SANTARSIERO (1939), seguendo i malati in trattamento insulinico, ha trovato che col primo abbassarsi della glicemia la colesterina aumenta finchè la glicemia si mantiene ancora superiore alla norma, come se la diminuita gravità del diabete rendesse più facile il compenso colesterinico; quando la glicemia è diventata normale anche la colesterina discende a valore normale. Se invece la normalizzazione della glicemia non si verifica, colesterinemia e glicemia assumono un andamento costantemente opposto, diminuendo la colesterina se la glicemia aumenta e viceversa. Nei primi giorni di cura il rapporto colesterina ésterificata/colesterina totale di solito diminuisce per prevalente aumento della libera, successivamente si ottengono variazioni del valore del rapporto non regolari.

PICCININO (1939), dopo trattamento insulinico ha riscontrato regolarmente una diminuzione della colesterinemia a digiuno; in un solo caso il tasso colesterinico ha segnato un aumento dopo insulina, però vi era una complicanza renale: in un caso di diabete senile la colesterina è rimasta quasi invariata. Diminuzione della lipemia, specialmente degli esteri colesterinici e fosfatidi, trovò dopo unica iniezione di insulina CESARO (1939).

A parte devono essere ricordate le ricerche di MERLO (1939), il quale, dosando la lipemia prima e durante la crisi ipoglicemica provocata in soggetti diabetici mediante somministrazione di cospicue dosi di insulina, ha riscontrato un aumento della lipemia interessante più o meno tutte le frazioni lipidiche. Difficile è per ora spiegare questo aumento della lipemia poichè è da tempo risaputo che le dosi inferiori abbassano la lipemia: l'A. in via di ipotesi, riservandosi di sviluppare ulteriormente queste ricerche, pensa che l'aumento della lipemia sia da attribuire a risposte endocrine-midollari-preipofisarie, suscitate dalle cospicue dosi di insulina somministrate.

Allo stato attuale delle nostre conoscenze è da presumere, secondo l'opinione della gran maggioranza degli AA., che la diminuzione della colesterinemia e della lipemia in genere nel d. m. in seguito a terapia insulinica avvenga indirettamente in seguito alla normalizzazione del ricambio

dei carboidrati, non avendo ancora elementi positivi sufficienti per ammettere anche un'azione diretta dell'ormone sul ricambio dei grassi come hanno sostenuto LABBÉ e HEITZ.

In conclusione le varie ipotesi emesse per spiegare sia lo stabilirsi della iperlipemia (ed in particolare della ipercolesterinemia) diabetica, sia l'azione che su di essa esercita l'insulina, risentono assai sfavorevolmente della non uniformità dei dati clinici documentanti l'alterato ricambio lipidico in genere nel d.m. e che noi abbiamo riassunto nella prima parte di questa nota.

Anche nei più recenti lavori risultano tra di loro contrastanti i dati sull'entità dei rapporti esistenti tra perturbazioni colesterinemiche (tanto per citare una delle frazioni lipidiche più studiate) da una parte e quelle glicemiche dall'altra. Precisamente a questo riguardo non abbiamo creduto inutile di riassumere in questa nota i risultati da noi ottenuti in soggetti affetti da d.m. capitati in osservazione nel nostro Istituto: tanto più che queste nostre ricerche rientrano in un più vasto programma di studio da tempo promosso dal nostro Direttore in questa malattia.

Riportiamo dapprima un gruppo di 30 diabetici (tabella I) nei quali, in condizione di digiuno da 12 ore e prima di iniziare qualsiasi terapia, vennero ricercati i valori del tasso colesterinamico e di quello glicemico. La colesterinemia (colle frazioni libera e combinata) venne dosata col comune metodo di RAPPAPORT¹. La ricerca si fa su cc. 0.8 (o su cc. 1) di siero in 20 cc. (rispettivamente 25) di miscela alcool-etera. Venne da qualche A. lamentato l'inconveniente di non poter eseguire un preciso confronto colorimetrico della colesterina esterificata per l'interferenza di una colorazione giallastra più o meno pronunciata. L'inconveniente, veramente increscioso, è dovuto al passaggio nel filtrato cloroformico di frazioni di digitonina in soluzione di alcool etilico, sempre contenuto in piccole quantità nel cloroformio del commercio (quello Erba *pro analisi* contiene, per es., 0.5 % di alcool). Questa notevole causa di errore è completamente tolta se si ha cura di lavorare per la colesterina esterificata con cloroformio di recente lavato per due-tre volte con H₂O e successivamente distillato, in modo da togliere ogni traccia di alcool.

Valori normali di colesterina totale sono con questo metodo di 140-200 mg. % cc., dei quali 2/3 spettano alla frazione esterificata. Le glicemie vennero determinate col micrometodo di Bang. La riserva alcalina col metodo di van Slyke e Cullen.

¹ RAPPAPORT F., *Mikrochemie des Blutes*, Haim, Vienna, 1935

TABELLA I.

Numero	Nome	Età	Glicemia gr. ‰	COLESTERINA			RAPPORTO		R. A. cc. ‰ di CO ₂
				Totale	Libera	Com- binata	Colesterina libera		
							Colesterina combinata		
1	F. L.	31	2,96	428	78	350	4,4	0,68	
2	B. R.	52	2,40	274	64	210	3,2	0,71	
3	S. A.	53	2,41	282	66	216	3,2	0,76	
4	M. G.	55	1,82	208	60	148	2,4	0,58	
5	A. R.	52	1,70	170	51	119	2,3	0,71	
6	C. M.	63	1,77	300	152	148	0,9	0,70	
7	B. G.	59	1,9	234	74	160	2,2	—	
8	M. M.	13	3,40	280	78	202	2,5	0,64	
9	M. L.	31	2,70	250	88	162	1,8	0,57	
10	O. S.	65	2,60	278	98	180	1,8	0,69	
11	P. G.	60	2,58	398	88	310	3,5	0,63	
12	M. D.	58	2,36	282	80	202	2,5	0,52	
13	M. E.	45	2,33	214	46	168	3,6	—	
14	V. A.	35	2,96	416	146	270	1,8	0,54	
15	P. A.	58	1,72	436	214	220	1	0,70	
16	B. L.	59	3,05	340	40	280	7	0,66	
17	C. G.	15	2,62	290	92	198	2,1	—	
18	C. L.	63	2,40	218	71	147	2	0,63	
19	N. N.	32	3,05	482	205	277	1,3	0,60	
20	V.	42	2,19	234	78	146	2	—	
21	B. R.	47	2,41	284	72	212	2,9	—	
22	C. C.	15	2,83	264	92	172	1,8	—	
23	F. C.	65	2,34	194	52	142	2,7	—	
24	B. N.	66	2,15	238	77	161	2	0,71	
25	P. G.	44	2,69	292	94	198	2,1	0,67	
26	G. E.	63	3,12	298	90	208	2,3	0,64	
27	R. L.	61	2,06	198	72	126	1,7	0,71	
28	F. R.	60	2,88	310	112	198	1,7	0,68	
29	R. A.	39	2,18	265	86	179	2	—	
30	M. S.	70	2,65	222	73	149	2	0,59	

Risulta dalla tabella I come su 30 casi di d. m. di varia gravità in ben 27 si siano avuti valori colesterinemic (colesterina totale) superiori al limite massimo normale. In 8 di questi casi si sono registrati valori di colesterina totale che hanno raggiunto o superato i 300 mg. %. Nei casi 1, 14, 15, 19, si è superato il tasso di 400 mg. %, raggiungendo nel caso 19 il valore massimo di 482 mg. %. In nessun caso la colesterina tot. è scesa al di sotto del minimo normale.

Entrambe le frazioni colesteriniche hanno mostrato sovente la tendenza all'aumento: solo in 2 casi (n. 13 e 16) la colesterina libera ha dato valori assoluti più bassi del normale (rispettivamente mg. 46 e 40 %).

Considerando come normali le variazioni del rapporto $\frac{\text{colest. ester.}}{\text{colest. libera}}$ comprese tra 1.8 e 2.2, risulta che in 13 casi l'aumento è stato proporzionalmente maggiore per la quota esterificata rispetto alla libera, con innalzamento quindi del valore del rapporto; in 12 casi le 2 frazioni sono aumentate proporzionalmente; in 5 casi soli si ebbe diminuzione del rapporto per aumenti relativamente maggiori della quota libera sulla esterificata.

In base alla nostra casistica viene senz'altro negato un netto parallelismo tra altezza della glicemia e della colesterinemia (così se nel caso 1° ad un valore di g. 2.96 % di glicemia corrisponde una colesterina totale di 428 mg. %, nel caso 15° ad una glicemia di 1.72 corrisponde una colesterinemia di ben 436 mg. Lo stesso dicasi per il caso 6° nei confronti col caso 1°). Tuttavia non si può negare che in linea generale ai più alti valori glicemici corrispondono sovente alti tassi colesterinemic (casi 1°, 3°, 11°, 14°, 16°, 17°, 19°, 21°, ecc.). Nel caso 5°, in cui c'era all'ingresso una glicemia relativamente bassa si è avuta una colesterinemia entro i limiti di variazione normale.

Considerando ora i valori di riserva alcalina (R. A.) parallelamente ai valori glicemici e colesterinemic, non è possibile rilevare alcun rapporto diretto tra altezza della colesterinemia e stato acidotico del soggetto. Infatti nei casi 1° e 15°, per es., in cui vennero trovati valori tra i più elevati di colesterinemia totale, non si rilevò alcuna tendenza all'acidosi. All'opposto in tre casi in cui vennero riscontrate cifre di R. A. tendenti a valori bassi si ebbero colesterinemie non molto aumentate (casi 4°, 9°, 12°, 30°).

In 12 pazienti abbiamo determinato i tassi glicemici e colesterinemici prima e dopo il trattamento insulinico-dietetico.

Caso I. — *F. L.*, di anni 31, maschio. Prima della cura: colester. tot. mg. 428 %, combinata mg. 350, libera mg. 78. Rapporto colester. ester./colester. libera 4,4. Glicemia g. 2,96 ‰. R.A. cc. 0,68 %. Dopo 19 giorni di trattamento: colester. tot. mg. 216, comb. mg. 144, libera mg. 72; rapporto 2; glicemia 1,46; R.A. 0,73. Dopo 27 giorni dall'inizio del trattamento: colester. tot. 210, comb. 138, libera 72; rapporto 1,7; glicemia 1,44. R.A. 0,75.

Caso II. — *B. R.*, di anni 52, femmina. Prima della cura: colester. tot. 274; comb. 210, libera 64; glicemia 2,40; metabolismo basale + 6,6. R.A. 0,71. Dopo 14 giorni: colester. tot. 198, comb. 142, libera 56; rapporto 2,5; glicemia 1,45. R.A. 0,73.

Caso III. — *S. A.*, di anni 53, maschio. Prima della cura: colester. tot. 282, comb. 216, libera 66; rapporto 3,2; glicemia 2,41; metabolismo basale + 38,6. R.A. 0,76. Dopo 15 giorni di cura: colester. tot. 270, comb. 200, libera 70; rapporto 2,8; glicemia 2,28. R.A. 0,67. Dopo due mesi: colester. tot. 238, comb. 152, libera 86; rapporto 1,7; glicemia 1,33. Dopo tre mesi: colester. tot. 302, comb. 250, libera 52; rapporto 4,8; glicemia 1,42. R.A. 0,77.*

Caso IV. — *M. G.*, di anni 55, femmina. Prima della cura: colester. tot. 208, comb. 148, libera 60; rapporto 2,4; glicemia 1,82; R.A. 0,58. Dopo un mese: colester. tot. 198, comb. 135, libera 53; rapporto 2,5; glicemia 0,91. R.A. 0,69.

Caso V. — *A. R.*, di anni 52, femmina. Prima della cura: colester. tot. 170, comb. 119, libera 51; rapporto 2,3; glicemia 1,70. R.A. 0,71. Dopo 23 giorni: colesterina tot. mg. 198, comb. 125, libera 73; rapporto 1,7; glicemia 1,33; R.A. 0,79.

Caso VI. — *C. M.*, di anni 63, femmina. Prima della cura: colester. tot. 300, comb. 148, libera 152; rapporto 0,9; glicemia 1,77; R.A. 0,70. Dopo 20 giorni: colester. tot. 258; comb. 142, libera 116; rapporto 1,2; glicemia 1,46; R.A. 0,69. Dopo 37 giorni: colester. tot. 212, comb. 136, libera 76; rapporto 1,7; glicemia 1,26; R.A. 0,72.

Caso VII. — *B. G.*, di anni 58, maschio. Colester. tot. 234, comb. 160, libera 74; rapporto 2,1; glicemia 1,9. Dopo 40 giorni: colester. tot. 216, comb. 154, libera 62; rapporto 2,4; glicemia 1,65. Dopo 40 giorni: colester. tot. 202, comb. 136; libera 66; rapporto 1,9; glicemia, 1,18.

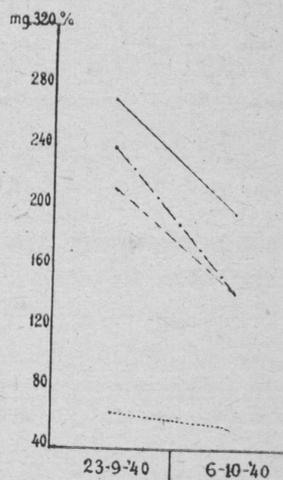
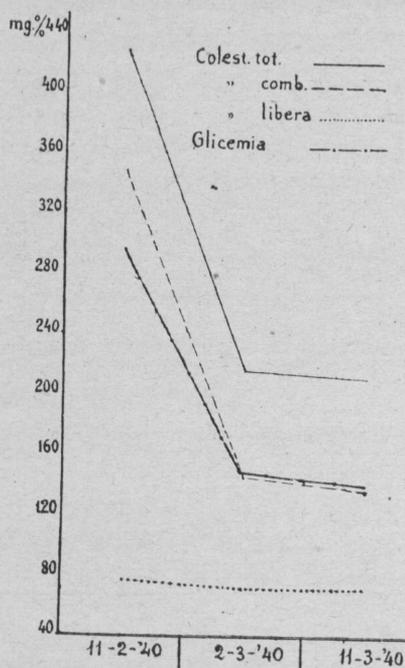
Caso VIII. — *M. M.*, di anni 12, maschio. Colester. tot. 280, comb. 202, libera 78; rapporto 2,5; glicemia 3,40; R.A. 0,64. Dopo 68 giorni: colester. tot. 266, comb. 170, libera 96; rapporto 1,7; glicemia 1,84; R.A. 0,71. Dopo 120 giorni: colester. tot. 277, comb. 186, libera 91; rapporto 2; glicemia 1,77; R.A. 0,68.

CASO IX. — *M. L.*, di anni 31, femmina. Prima della cura: colest. tot. 250, comb. 162, libera 88; rapporto 1,8; glicemia 2,70; R.A. 0,57. Dopo 20 giorni: colest. tot. 236, comb. 149, libera 87; rapporto 1,7; glicemia 2,50. Dopo 36 giorni: colest. tot. 246, comb. 160, libera 86; rapporto 1,9; glicemia 1,99.

CASO X. — *O. S. E.*, di anni 65, maschio. Prima della cura: colest. tot. 278, comb. 180, libera 98; rapporto 1,80; glicemia 2,60; R.A. 0,69. Dopo 17 giorni: colest. tot. 292, comb. 168, libera 124; rapporto 1,3; glicemia 3,01. Dopo 45 giorni: colest. tot. 286, comb. 170, libera 116; rapporto 1,4; glicemia 2,78.

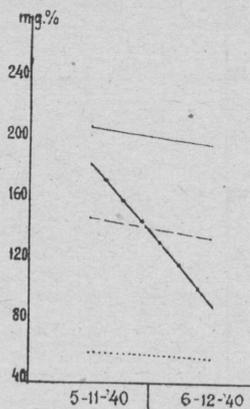
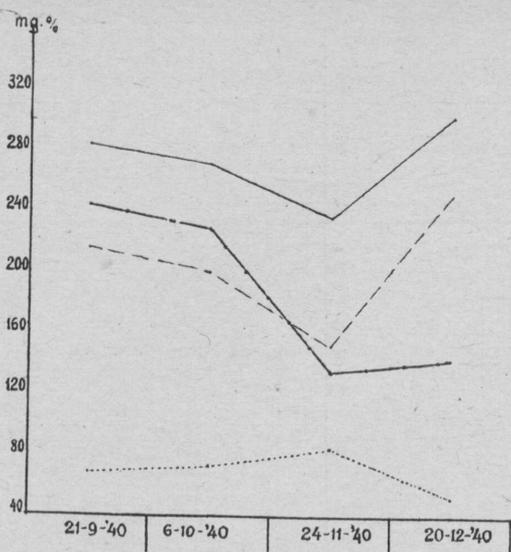
CASO XI. — *P. G.*, di anni 60, femmina. Prima della cura: colest. tot. 398, comb. 310, libera 88; rapporto 3,5; glicemia 2,58; R.A. 0,63; Dopo 20 giorni: colest. tot. 286, comb. 198, libera 88; rapporto 2,2; glicemia 1,80. Dopo 40 giorni: colest. tot. 218, comb. 145, libera 73; rapporto 1,9; glicemia 1,40.

CASO XII. — *M. D.*, di anni 58, femmina. Prima della cura: colest. tot. 282, comb. 202, libera 80; rapporto 2,5; glicemia 2,36. Dopo 35 giorni: colest. tot. 198, comb. 126, libera 72; rapporto 1,7; glicemia 1,24.



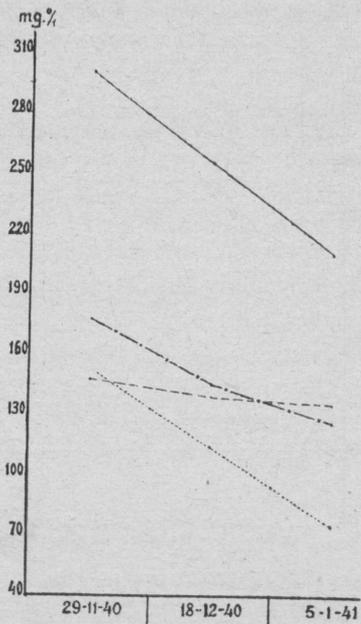
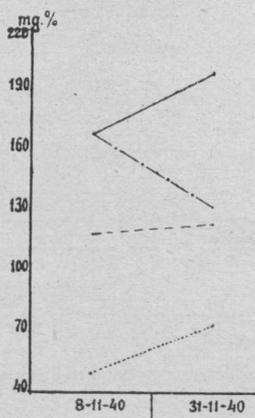
CASO I. — I valori di colesterinemia notevolmente aumentati prima del trattamento insulinico, con aumento dell'esterificata sulla libera, si sono in seguito a trattamento insulinico progressivamente abbassati fino a raggiungere un valore quasi normale di colesterina totale, normalizzandosi anche il rapporto colesterina combinata-libera inizialmente aumentato.

CASO II. — Ad un valore di colesterina totale inizialmente aumentato con rapporto colesterina esterificata-libera superiore all'unità, ha corrisposto dopo la cura normalizzazione della colesterinemia totale e del rapporto fra le due frazioni colesterinemiche. La glicemia si è comportata analogamente.



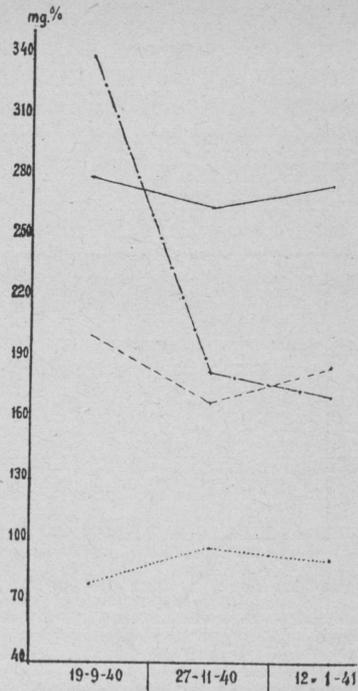
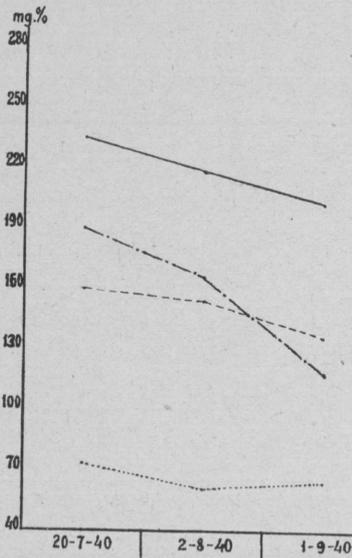
CASO III. — Diabete mellito che si inquadra in un morbo di Cushing. Inizialmente colesterinemia totale aumentata con rapporto colesterinico ester-libera nettamente aumentato. Si è iniziato trattamento insulinico: la colesterinemia è discesa dapprima con miglioramento quasi esclusivo a carico della colesterina esterificata portatasi alla norma. La glicemia è pure discesa con discreta proporzionalità. L'ultimo dosaggio eseguito a distanza di tre mesi, con condizioni generali del paziente stazionarie, ha inaspettatamente documentato un peggioramento dei valori colesterinici di intensità tale da superare i valori di partenza, sia per la totale che per il rapporto colesterinico ester-libera. La glicemia pure accennando a salire, è rimasta molto al di sotto dei valori di partenza. Il paziente è venuto a morte qualche settimana dopo per emorragia cerebrale.

CASO IV. — All'opposto della glicemia la colesterinemia si è modificata di poco sotto l'effetto dell'insulina, pur abbassandosi ai valori massimi normali.



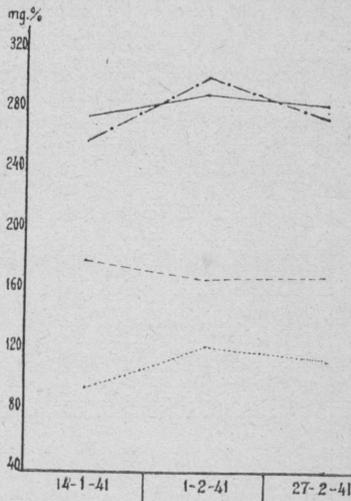
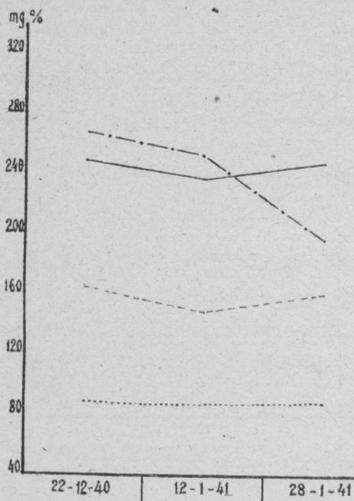
CASO V. — Accanto ad una modesta diminuzione della glicemia è da segnalare un discreto aumento della colesterinemia, restando invariato il rapporto coles.erina ester. libera.

CASO VI. — Diminuzione parallela dei valori di colesterinemia e di glicemia, restando entrambi alla fine del trattamento al di sopra della norma. Si è invece normalizzato il rapporto colesterina ester-libera, inizialmente inferiore all'unità.



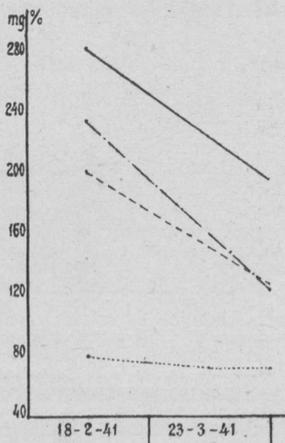
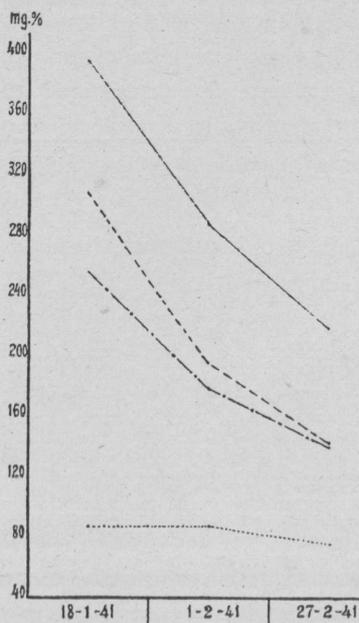
CASO VII. — Parallela diminuzione dei valori colesterinemic e glicemici fino a raggiungere i valori massimi normali. Il rapporto colesterina ester.-libera, normale all'inizio, è rimasto invariato per tutto il periodo del trattamento.

CASO VIII. — Mentre la glicemia inizialmente ha presentato valori notevolmente alti, per portarsi a valori quasi normali, la colesterina è rimasta pressapoco sui valori di partenza, solo notandosi una normalizzazione del rapporto inizialmente spostato verso la quota esterificata.



CASO IX. — Non si è avuta una sensibile diminuzione della colesterina, che, dopo transitorio abbassamento, è ritornata al valore di partenza discretamente elevato. Il rapporto fra le due frazioni è rimasto invariato e nei limiti normali.

CASO X. — La colesterinemia, dopo un transitorio lieve aumento a metà del trattamento, è discesa in seguito pressapoco ai valori di partenza. È interessante notare come il rapporto colesterinomico si è andato spostandosi a favore della frazione libera.



CASO XI. — Sia la colesterinemia, sia la glicemia, si sono comportate in questo caso parallelamente, abbassandosi a valori fin quasi normali. Il rapporto colesterina ester.-libera da valore superiore all'unità si è abbassata alla norma dopo trattamento.

CASO XI. — Inizialmente valori colesterinemic e glicemic proporzionalmente aumentati, con rapporto colesterino ester.-libera al di sopra della norma. Dopo trattamento tutti i valori si sono normalizzati.

L'esame dei diagrammi ora riportati permette di rilevare interessanti modificazioni della colesterinemia nei pazienti seguiti durante il trattamento insulinico-dietetico e che ora qui specifichiamo nei seguenti punti:

1° — La colesterina totale è diminuita dopo trattamento in 10 casi su 12, portandosi a valori normali o poco al di sopra del limite massimo normale. In 2 casi solamente non è stata confermata la regola generale e precisamente nel caso 5° in cui, ad un valore di partenza inizialmente normale ha corrisposto, dopo trattamento, un valore leggermente aumentato, pur non superando il livello massimo fisiologico. Altra eccezione si è avuta nel caso 9° in cui la colesterina dopo trattamento è rimasta invariata.

2° — Negli stessi 12 casi, durante il trattamento, il rapporto colesterina combinata-colesterina libera si è andato normalizzando in 8 casi. In un caso con valore di partenza al di sotto della normalità il rapporto si è innalzato ai limiti normali (caso 6°). Nel caso 4° il rapporto coleste-

rina combinata-colesterina libera, inizialmente aumentato, ha mostrato invece un ulteriore leggero innalzamento dopo terapia, per diminuzione relativamente più spiccata della libera sulla combinata. In un caso (nel 9°) il rapporto è rimasto invariato nei limiti normali. Nel 10° il rapporto, normale prima del trattamento, è andato diminuendo per una non proporzionale riduzione della libera e della combinata.

3° — Seguendo le variazioni colesterinemiche (totali) in rapporto a quelle glicemiche, abbiamo notato come in ben 10 casi su 12 la colesterina è diminuita progressivamente coll'abbassarsi della glicemia. Negli altri 2 casi si è avuto un comportamento diverso, e più precisamente nel caso 8° la colesterina, pur accennando a diminuire, è rimasta ad un livello nettamente aumentato; nel caso 9° è rimasta del tutto invariata.

* * *

Le nostre ricerche confermano dunque i risultati ottenuti da KLEMPERER e UMBER, BÜRGER e BEUMER, MORACCHINI e MAESTRI, BUFANO, CONDORELLI ecc. nel senso che molto spesso nel d. m. compare una più o meno marcata ipercolesterinemia. A dare questo aumento del tasso colesterinamico possono partecipare entrambe le frazioni, sia la libera che la combinata: ci è possibile però rilevare in base alla nostra casistica, come siano maggiormente responsabili di questi aumenti gli esteri colesterinici, confermando in questo l'opinione di BÜRGER e BEUMANN, CONDORELLI, BUFANO, ecc.

Nei riguardi della tanto discussa proporzionalità tra colesterinemia e glicemia possiamo affermare come nei nostri casi si sia potuto dimostrare una certa qual dipendenza tra i due valori, anche se non con rigore matematico, sia considerando i soli valori prima del trattamento, sia seguendo durante la cura. Questo comportamento ricorda assai da vicino i risultati di JOSLIN (veramente questo A. ha trovato parallelismo tra glicemia e colesterinemia, non però nelle forme gravi; premettiamo ad ogni modo che nei casi a noi capitati in osservazione non ci furono soggetti in istato di precoma o di coma). In nessuno dei nostri casi ci è stato possibile riscontrare un comportamento della glicemia e della colesterinemia quale fu descritto da SANTARSIERO, il quale, come già si è detto, in diabeti di varia gravità ha riscontrato valori tanto più alti di colesterinemia quanto più vicino al normale è la glicemia.

Passando poi alla questione pure dibattuta del comportamento della colesterinemia in rapporto all'acidosi nel d. m. possiamo confermare le

vedute di JOSLIN, BLOOR e GRAY, ecc. nel senso che non esiste alcun rapporto tra elevazione colesterinica e stato acidotico del soggetto: al riguardo pensiamo che il contemporaneo riscontro di una colesterinemia molto elevata e di uno stato acidotico possa essere una non rara coincidenza, considerato che frequentemente le più alte glicemie possono accompagnarsi a diminuzione della riserva alcalina.

*(Pervenuto in Redazione
l'8 maggio 1942-XX)*

RIASSUNTO. — Gli AA. hanno dosato la colesterinemia e la glicemia in 30 diabetici di gravità varia prima di iniziare il trattamento insulinico ed hanno trovato che:

- 1° — La colesterina totale è di regola aumentata.
- 2° — Le due frazioni colesteriniche hanno pure mostrato nel complesso tendenza all'aumento, il quale nella maggior parte dei casi è stato più a carico della colesterina esterificata che non della libera.
- 3° — È rilevabile una certa dipendenza, anche se non un rigoroso parallelismo, tra altezza della glicemia e della colesterinemia.
- 4° — Nessun rapporto diretto si è potuto dimostrare tra altezza della colesterinemia e stato acidotico del soggetto.

Gli AA. hanno seguito in 12 diabetici le variazioni glicemiche e colesteriniche durante il trattamento insulinico, trovando che:

- 1) durante il trattamento insulinico la colesterina totale tende a portarsi alla norma nella maggior parte dei casi coll'abbassarsi della glicemia, pur sovente mancando una rigorosa proporzionalità tra i due valori;
- 2) il rapporto tra colesterina esterificata e colesterina libera, inizialmente spesso aumentato, è andato pure normalizzandosi sotto l'influenza dell'insulina.

ZUSAMMENFASSUNG. — Verf. haben bei 30 Fällen von Diabeteskranken die Cholesterinämie dosiert und zwar vor der Behandlung mit Insulin, und haben folgendes festgestellt:

- 1) Das Gesamtcholesterin hat gewöhnlich zugenommen. Diese Zunahme betrifft das freie Cholesterin, hauptsächlich aber das kombinierte.
- 2) Man stellt fest eine gewisse Abhängigkeit, auch wenn es sich nicht um ein wahres Parallelismus handelt, zwischen Blutzucker und Cholesterinwerten.
- 3) Kein direkter Zusammenhang zwischen Cholesterinämie und Acidosis.

Bei 12 Fällen von Diabeteskranken, die während und nach der Behandlung studiert wurden, hat man beobachten können wie das Gesamtcholesterin sich zu normalisieren neigt je mehr der Blutzuckerspiegel sinkt, wenn auch zwischen diesen 2 Werten keine strenge Proportionalität festgestellt wurde. Durch die Insulinwirkung hat man ebenso beobachten können, wie der anfänglich oft erhöhte Rapport esterifiziertes Cholesterin/freies Cholesterin allmählich normaleren Werten neigte.

BIBLIOGRAFIA

- ADLER, « Berl. klin. Wschr. », 1453, 1909.
- ALLEN, citato da MONASTERIO.
- APERT, PÉCHERY e ROUILLARD, « C. R. Soc. Biol. », 822, 1912.
- BABINGTON, TRAILL, LECAN, citati da NAUNYN.
- BACMEISTER e HENES, « D. med. Wschr. », 12, 1913.
- BEUMER, « Z. exp. Path. u. Ther. », 13, 1913.
- BLIX, citato da MONASTERIO.
- BLOOR, « J. Biol. Chem. », 26, 417, 1916.
- BUFANO, *La fisiopatologia clinica e sperimentale della lipemia*, 1st. Ed. Scient., Milano, 1929.
- BÜRGER, « Erg. inn. Med. », 34, 583, 1928.
- BÜRGER e BEUMER, « Berl. klin. Wschr. », 1, 112, 1913.
- BÜRGER e SCHWEISSHEIMER, « Z. exp. Med. », 5, 136, 1916.
- CAMPBELL, citato da SANTARSIERO.
- CANTONI e FOSSATI, Arch. Ricambio », 3, 1936.
- CAPRA, « Arch. Pat. Clin. Med. », 7, 367, 1928.
- CASOLO, « Clin. Med. Ital. », 405, 1933.
- CASSANO, « Clin. Med. Ital. », 24, 1933.
- CESARO, « Clin. Med. Ital. », 249, 1939.
- CHAUFFARD, LAROCHE e GRIGAUT, « Annales de Médecine », VIII, 85, 1920.
- CHAUFFARD, BRODIN e YOVANOVITCH, « Bull. e Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris », II, 1573, 1924.
- CONDORELLI, « Ann. clin. ter. », 6, 2-3, 1926.
- COWIE e HOAG, « Journ. Amer. Med. Ass. », 77, 1493, 1921.
- DIRR e HOFFMANN, « Z. exp. Med. », 100, 256, 1937.
- FEIGL, « Biochem. Z. », 90, 173, 1918.
- FENZ, « Klin. Wschr. », I, 46, 1936.
- FISCHER, « Virchow's Arch. », 172, 30, 218, 1903.
- FONSECA, « D. Med. Wschr. », 1, 362, 1924.

- FRUGONI e MARCHETTI, « Berl. klin. Wschr. », 2, 1844, 1908.
- GAINSBOROUGH, « Proc. Roy. Soc. Med. », 28, 989, 1935.
- GEELMUYDEN, « Klin. Wschr. », 1, 1185, 1923; 2, 1677, 1923.
- « Ergebn. der Physiol. », 26, 1, 1927.
- GIANI, *Colesterinemia*, Tipog. Edit. Ostinelli, Como, 1917.
- GIGLI, « Arch. Ricambio », fasc. v, 227, 1941.
- GRAY, « Amer. J. Med. Sciences », 168, 35, 1924.
- GRIESBACH, « Z. exp. Med. », 59, 123, 1928.
- GRIESHABER, « Z. klin. Med. », 126, 405, 1934.
- HEINLEIN, « Z. exp. Med. », 91, 638, 1933.
- HEWSON, CHEVREUL, GMELIN, ecc., citati da GEELMUYDEN.
- HUECK, « Verh. dtsch. path. Ges. », 20, 18, 1925.
- IMRIE, « J. Biol. Chem. », 20, 85, 1915.
- JOËL, « Z. klin. Med. », 100, 46, 1925.
- JOSLIN, citato da MONASTERIO.
- JOSLIN, BLOOR e GRAY, « J. Amer. Med. Ass. », 69, 375, 1917.
- KLEMPERER e UMBER, « Z. klin. Med. », 65, 340, 1908.
- LABBÉ e HEITZ, « Bull. e Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris », 11, 1546, 1924.
- LABBÉ e TAMALET, « Bull. e Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris », 11, 1554, 1924.
- LEITES, WODINSKY e JUSSIN, « Z. exp. Med. », 80, 700, 1932.
- MARIET, citato da NAUNYN, *Der Diabetes Mellitus*, « Pathologie u. Therapie Nothnagel », VII, 2, 239, 1898.
- MARSH e NEWBURGH, « J. Amer. Med. Ass. », 78, 1, 1922.
- MARSH e WELER, « Arch. int. Med. », 31, 56, 1923.
- MC CRUDDEN e SERGENT, « J. Biol. Chem. », 34, 387, 1918.
- MERLO, « Min. Med. », 11, 7, 1939.
- MONASTERIO, « Arch. Pat. Clin. Med. », 18, 543, 1938.
- MORACCHINI e MAESTRI, « Clin. Med. Ital. », 1103, 1933.
- NAUNYN, citato da BÜRGER, « Erg. inn. Med. », 34, 583, 1928.
- NEISSER, citato da KLEMPERER e UMBER.
- NEWBURGH e MARSH, « Arch. int. Med. », 31, 63 e 455, 1923.
- PICCININO, « Giorn. Ven. Sc. Med. », 11, 741, 1939.
- RUBIN, « J. biol. Chem. », 131, 691, 1939.
- RUSZNYAK, « Klin. Wschr. », 7, 340, 1918.

SANTARSIERO, « Arch. Pat. e Clin. Med. », xx, 84, 1939.

SEO, « Arch. f. exp. Path. », 61, 1, 1909.

STADELMANN, citato da KLEMPERER e UMBER.

THANNHAUSER, *Stoffwechsel u. Stoffwechselkrankheiten*, Bergmann, 1929.

— « Klin. Wschr. », 161, 1934.

VESA e KALAJA, citati in « Kongresszbl. », 666, vol. 102.

WIJNHAUSEN, « Berl. klin. Wschr. », 2, 1268, 1921.

98012

348768

348768

