Dott. FRANCO CATTANEO - Dott. ALDO COLLI

VARIAZIONI COLESTERINEMICHE (COLESTERINA TOTALE E SUE FRAZIONI) DA CARICO COLESTERINICO IN SOGGETTI SANI.

Estratto dall'ARCHIVIO
PER LO STUDIO DELLA FISIOPATOLOGIA E CLINICA DEL RICAMBIO
Anno X - Fasc. 6

DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1942-XX

Istituto di Patologia speciale medica e Metodologia clinica
R. Università di Pavia
Direttore: Prof. Paolo Introzzi

VARIAZIONI COLESTERINEMICHE (COLESTERINA TOTALE E SUE FRAZIONI) DA CARICO COLESTERINICO IN SOGGETTI SANI

Dott. Franco Cattaneo
Assistente

Dott. Aldo Colli
Interno

Abbiamo avuto occasione, in margine a ricerche condotte sul ricambio colesterinico nel diabete mellito, ed i cui risultati sono in corso di pubblicazione, di seguire il comportamento della colesterinemia dopo carico orale di colesterina in soggetti sani e che non abbiano mai presentato disturbi da alterato ricambio in genere.

La ricerca è tutt'altro che nuova, eppure, scorrendo i dati resi noti dai vari AA., tale e tanta è la disparità dei risultati, non completamente spiegabile coll'uso di metodi e di tecniche sperimentali diversi, che non è ancora possibile, in base al complesso dei risultati ottenuti a tutt'oggi, di poter fissare nei soggetti normali dei tipi di curve colesterinemiche da carico come analogamente si è determinato nel campo di altri ricambi dell'organismo.

Tanto più l'argomento ci interessava in quanto abbiamo ripetuto in soggetti affetti da diabete mellito lo stesso tipo di ricerca: non è chi non veda come possa nuocere all'interpretazione di risultati eventualmente abnormi la troppo vaga conoscenza di tipi estremi fisiologici di curve colesterinemiche, entro cui sono compresi tutti i gradi di variabilità presentati da soggetti normali.

Molteplici sono i fattori che, indipendentemente dalla entità dell'apporto colesterinico, possono influenzare ed eventualmente caratterizzare nell'individuo sano ed in particolare senza note di tare metaboliche, curve colesterinemiche da carico. Alcuni sono già ben noti da tempo: così ha valore la via di somministrazione della colesterina; è di Hueck l'osservazione che la più efficace via di somministrazione della colesterina per

determinare ipercolesterinemia è quella enterica, e assai meno quella parenterale.

La difficoltà a ottenere ipercolesterinemie in organismi animali mediante iniezioni endovenose di colesterina è stata dimostrata da DEWEY e da DEICKE.

Altro fattore da prendere in considerazione perchè suscettibile di condizionare tipi vari di curve colesterinemiche in soggetti normali è quello riguardante il tipo di veicolo usato per l'apporto di colesterina e lo stato di combinazione di questa colla sostanza veicolante. Lavori di GIANI, di BANG, di THANNHAUSER, di BÜRGER, ecc., hanno messo in evidenza come l'assorbimento della colesterina da parte del tubo digerente è favorito se essa viene somministrata insieme ad acidi grassi. Se è veicolata da grassi neutri si comprende l'importanza che deve avere una normale secrezione di bile (THANNHAUSER e JENKE, ENDERLEN, SCHÖNHEIMER) e di lipasi pancreatica (HOWARD, MÜLLER, HUECK) per un efficace assorbimento di colesterina.

Velocità di assorbimento della colesterina somministrata, possibilità varia di regolazione da parte dei molteplici organi a ciò deputati, entità dei poteri non tanto di sintesi quanto di eliminazione, entrano tutte in giuoco, indipendentemente dalla diversità di tecnica seguita, ad influenzare e a caratterizzare tipi vari di curve colesterinemiche da carico nel normale.

La somministrazione perorale è quella comunemente seguita nell'uomo.

BÜRGER e HABS somministrarono 5 g. di colesterina in 100 g. di olio di olive: la soluzione oleosa, riscaldata alla temperatura corporea e corretta con qualche goccia di oleato di menta, veniva data al mattino a digiuno. Gli AA. hanno notato regolarmente, seguendo le variazioni colesterinemiche dopo 4, dopo 8 e 24 ore aumenti della colesterinemia che raggiungono il massimo valore dopo 4 ore fino a raddoppiare i valori di partenza, restando invariato il rapporto tra colesterina esterificata e libera; entro le 24 ore il tasso colesterinemico raggiunge di nuovo il valore di partenza.

CAPRA, sempre nell'uomo sano, dopo somministrazione di 4 g. di colesterina in 200 cc. di latte, ha trovato, accanto a variazioni delle singole frazioni lipemiche, un comportamento vario della colesterina totale e libera, per lo più con lieve aumento talvolta già entro la prima mezz'ora, per portarsi in seguito alla norma e persino sotto il valore di partenza per regola entro la quarta ora: gli esteri colesterinici tendono in genere a portarsi sotto il livello di partenza per poi normalizzarsi entro la quarta ora.

Contrariamente al reperto di BÜRGER il rapporto tra le due frazioni colesteriniche non si mantiene costante ma mostra oscillazioni diverse: in un caso solo su nove il valore è rimasto invariato.

KREIS e SCHALLY, somministrando come già BÜRGER 5 g. di colesterina in 100 di olio d'olive, notarono, dopo un incostante abbassamento del tasso colesterinemico alla prima ora, a partire dalla seconda ora un aumento, con ritorno ai valori di partenza dopo circa sei ore.

SCHALLY, contrariamente ad altri, è dell'opinione che in tutti i casi normali è da osservare una ipercolesterinemia alimentare.

Il rapporto colesterina esterificata/colesterina libera, nei due casi citati da questo A. a mo' d'esempio, non subisce notevoli variazioni: ad un lieve accenno all'aumento alla prima o seconda ora segue un abbassamento molto modesto nelle ore successive sotto i valori di partenza per riavvicinarsi alla norma alla quinta ora.

Secondo BUFANO la diversità delle curve colesterinemiche da carico di colesterina tra BÜRGER-HABS e CAPRA (specialmente per quanto riguarda il più pronto assorbimento e il più rapido esaurirsi dei valori ipercolesterinemici nelle prove di CAPRA) viene spiegata nel senso che il metodo di somministrazione di CAPRA, di sciogliere la colesterina nel latte e non in olio d'oliva, è più razionale perchè più vicino alle condizioni fisiologiche, ricevendo il tubo digerente un alimento verso il quale è più abituato.

E che effettivamente le cose possano stare in questo senso è dimostrato dai risultati delle prove di carico eseguite da SCHALLY e KREIS, i quali seguendo il metodo di somministrazione di BÜRGER, pur frazionando maggiormente i prelievi nelle prime ore, trovano curve che tendono a manifestarsi più tardivamente e ad esaurirsi pure più lentamente, verso la sesta ora circa (CAPRA entro 4 ore).

DE BLASI (1937) e PENNETTA (1940), in margine a ricerche particolari sul ricambio colesterinico, ebbero occasione di determinare curve colesterinemiche (sola colesterina totale) da carico in soggetti sani, seguendo la tecnica di CAPRA e trovarono risultati perfettamente collimanti con quelli di questo A.

CONTRIBUTO PERSONALE.

Abbiamo creduto opportuno di studiare, per le varie ragioni precedentemente dette, le oscillazioni colesterinemiche (colesterina totale e frazioni) dopo pasto di colesterina in 8 soggetti sani: speciale riguardo si è avuto nella scelta dei casi affinchè non si comprendessero anche forme lievi di alterato ricambio in genere: si presero in considerazione individui

giovani, ben conoscendo la tendenza ad ipercolesterinemie nella vecchiaia, in cui è da presumere un non più perfetto intervento dei complessi meccanismi regolatori del ricambio di questo steroide: nei due soggetti femminili si è eseguita la prova nel periodo intermestruale, tenendo presente le variazioni fisiologiche colesterinemiche in corrispondenza dei cicli.

Per maggiore sicurezza di considerare solo casi perfettamente normali, si sono scelti 8 soggetti in cui i valori colesterinemici a digiuno si avvicinavano il più possibile al valore medio normale.

Anche noi abbiamo preferito somministrare ai nostri soggetti la colesterina pura sciolta nel latte. Più precisamente somministravamo ogni volta un unico pasto di g. 5 di colesterina sciolta in 100 cc. di latte caldo. Il sangue, prelevato come di solito da una vena del braccio nella quantità di circa 6-8 cc., veniva ogni volta prontamente centrifugato (a numero basso di giri) per una ventina di minuti, onde ottenere siero senza provocare emolisi e poter lavorare su materiale freschissimo.

Al prelievo di sangue a digiuno seguivano altri prelevamenti nelle ore successive, come risulta dalla tabella riassuntiva, senza più dare altri pasti.

Abbiamo inoltre escluso, per scrupolo di esattezza, alcuni soggetti i quali, dopo ingestione di pasto colesterinico, hanno avvertito per tempo più o meno protratto senso di peso allo stomaco o comunque qualsiasi disturbo gastrico che desse adito al sospetto di una digestione più lenta, laboriosa, tenendo presente quanto in queste condizioni l'assorbimento colesterinico possa decorrere non più fisiologicamente, influendo quindi in modo vario sulle curve colesterinemiche.

Al riguardo abbiamo potuto constatare i vantaggi di questo modo di somministrazione della colesterina sciolta nel latte e adottato da CAPRA nelle sue ricerche, metodo senz'altro più razionale, più corrispondente alle condizioni fisiologiche che non dandola sciolta nell'olio di olive secondo BÜRGER: in qualche soggetto abbiamo infatti provato a somministrare la colesterina in 100 g. di olio ed è comparso regolarmente senso di peso molesto allo stomaco, durato in un caso fino a due ore circa dopo l'ingestione.

Il metodo da noi seguito per il dosaggio della colesterina è quello di RAPPAPORT (1), eseguendo la ricerca su cc. 0,8 (o su cc. 1) di siero in 20 cc. (rispettivamente 215 cc.) di miscela alcool-eterea. L'inconveniente da taluno lamentato di non poter eseguire un preciso confronto colorimetrico della colesterina esterificata per l'interferenza di una colorazione giallastra venne da noi eliminato curando di lavorare per la colesterina esterifi-

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

cata con cloroformio di recente lavato un paio di volte con H_2O e successivamente distillato. L'inconveniente lamentato è dovuto al passaggio nel filtrato cloroformico di tracce di digitonina sciolte dalla minima quantità di alcool contenuta nel cloroformio per analisi (quello Erba ad es. contiene il 0,5 % di alcool etilico). Valori normali dati da questo metodo sono di 140-200 mg. % per la colesterina totale, dei quali 2/3 spettano alla frazione esterificata. I risultati da noi ottenuti sono riassunti nelle seguenti tabelle.

Risulta dalla tabella e meglio ancora dal diagramma I come in tutti i casi si è avuto dopo il pasto un più o meno netto aumento della colesterina totale; in 7 su 8 casi l'aumento fu di entità tale da superare il livello massimo normale dato dal metodo in condizione di digiuno. In tre casi (2°, 3°, 6°) il valore più elevato è stato raggiunto alla seconda ora: negli altri cinque alla quarta ora. L'aumento del livello colesterinico dopo carico è ben evidente in quasi tutti i casi già alla prima ora.

Dei 7 casi in cui l'aumento ha superato il livello massimo normale a digiuno il ritorno dei valori di colesterina totale entro i limiti delle variazioni fisiologiche è avvenuto per i casi 6° e 2° già alla quarta ora; per tutti gli altri casi alla sesta ora.

Degno di rilievo il comportamento della colesterina totale nei casi 1° e 3°: nel primo la colesterina da un valore a digiuno di mg. 172 si è elevata entro la 4ª ora a mg. 246 per tornare alla norma alla 6ª ora; nel 3ª da 162 mg. a digiuno si è portata entro la 2ª ora dal carico a mg. 238 per tornare anche qui alla norma entro la 6ª ora. L'elevatezza delle due curve (vedi diagramma 1) è invero straordinaria: la normalità dei valori colesterinemici a digiuno, il loro ritorno alla norma ancora entro la 6ª ora, a testimonianza di efficienza dei complessi meccanismi regolatori, l'assenza nei due soggetti in considerazione di qualsiasi nota clinica di perturbato ricambio in genere, ci autorizzano a supporre queste notevoli ipercolesterinemie da carico ancora nei limiti di variabilità fisiologica.

Nel diagramma 2° sono riassunte le variazioni delle due frazioni colesterinemiche, espresse in funzione del loro rapporto, dopo pasto di colesterina. In tutti i casi da noi considerati è evidente un aumento del rapporto colesterina combinata/colesterina libera per aumento relativamente maggiore della frazione combinata della colesterina sulla libera, la quale ultima ha mostrato per lo più oscillazioni molto scarse in valore assoluto.

Questo aumento del rapporto ha raggiunto il suo acme in un caso già dopo un'ora (caso 3°), più sovente alla seconda ora (casi 1°, 2°, 4°, 5°); nel caso 6° alla quarta ora, nell'8° alla sesta ora, nel 7° all'ottava ora; i tardivi aumenti del rapporto nei due ultimi casi sono preceduti da un abbassamento ben evidente alla seconda ora.

TABELLA I.

Caso	Sesso		Colesterina cc. %			Colesterina combinata / libera
			Totale	Combinata	Libera	
I	♂	Digiuno . . .	172	114	58	1,9
		Dopo 1 ora . .	210	144	66	2,1
		» 2 ore . .	236	183	53	3,4
		» 4 » . .	246	178	68	2,6
		» 6 » . .	202	140	62	2,2
II	♀	Digiuno . . .	181	126	55	2,2
		Dopo 1 ora . .	198	132	66	2
		» 2 ore . .	202	142	60	2,3
		» 4 » . .	186	126	60	2,1
		» 6 » . .	178	112	66	1,8
III	♂	Digiuno . . .	162	103	59	1,7
		Dopo 1 ora . .	234	166	68	2,4
		» 2 ore . .	238	138	100	1,3
		» 4 » . .	222	121	101	1,1
		» 6 » . .	200	105	95	1,1
IV	♂	Digiuno . . .	198	138	60	2,3
		Dopo 2 ore . .	220	172	48	3,5
		» 4 » . .	236	183	53	3,4
		» 6 » . .	203	154	49	3,1
		» 8 » . .	200	152	48	3,1
		» 10 » . .	200	141	59	2,9

Segue TABELLA I.

Caso	Sesso		Colesterina cc. %			Colesterina combinata / libera
			Totale	Combinata	Libera	
V	♀	Digiuno . . .	172	117	55	2,1
		Dopo 2 ore . .	185	137	48	2,8
		» 4 » . .	194	137	57	2,4
		» 6 » . .	170	117	63	2,2
		» 8 » . .	163	109	54	2
VI	♂	Digiuno . . .	193	127	66	1,9
		Dopo 2 ore . .	210	143	67	2,1
		» 4 » . .	181	123	58	2,1
		» 6 » . .	185	122	63	1,9
VII	♂	Digiuno . . .	188	121	67	1,8
		Dopo 1 ora . .	182	110	72	1,5
		» 2 ore . .	205	112	93	1,2
		» 4 » . .	218	138	80	1,7
		» 6 » . .	186	130	56	2,3
		» 8 » . .	191	140	51	2,7
VIII	♂	Digiuno . . .	169	109	60	1,8
		Dopo 1 ora . .	193	125	68	1,8
		» 2 ore . .	200	120	80	1,5
		» 4 » . .	206	140	66	2,1
		» 6 » . .	198	143	55	2,6
		» 8 » . .	164	110	54	2

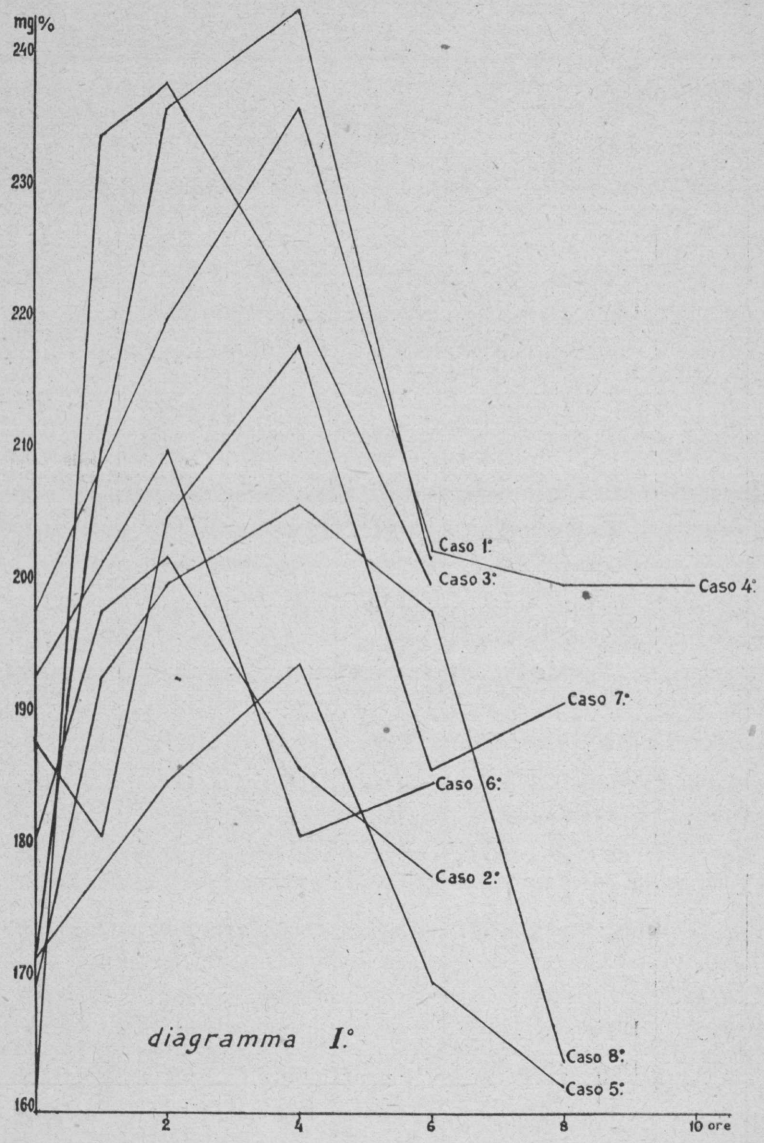

DIAGRAMMA I. — Variazione della colesterinemia totale in 8 soggetti sani dopo ingestione di gr. 5 di colesterina in cc. 100 di latte. È evidente in tutti i casi un aumento dei valori colesterinemici.

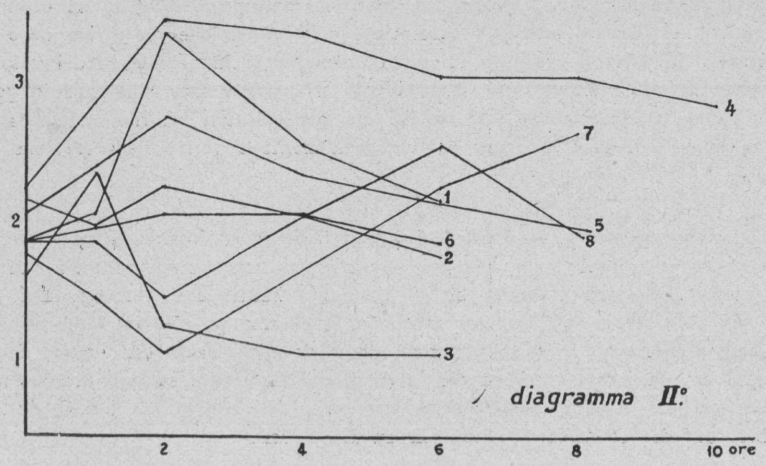

DIAGRAMMA II. — Comportamento delle frazioni libera e combinata della colesterina, espressa in funzione del loro rapporto, nel sangue di 8 soggetti sani dopo ingestione di pasto colesterinico (sull'ordinata sono segnati i valori del rapporto).

In conclusione i nostri dati confermano il buon assorbimento della colesterina somministrata a soggetti normali per via orale, specialmente se data sciolta nel latte. Questo assorbimento, in linea generale, è già ben evidente alla prima ora, raggiunge il suo acme verso la seconda-quarta ora per esaurirsi entro la sesta ora.

Si può rilevare, in base ai nostri risultati, come l'ipercolesterinemia che si manifesta dopo il carico colesterinico è specialmente sostenuta dalla frazione esterificata.

E' evidente, dall'esame dei due diagrammi, l'assenza di parallelismo tra le variazioni della colesterina totale e quelle del rapporto colesterina combinata/colesterina libera, per cui al più alto valore di colesterina totale non corrisponde regolarmente il più alto valore del rapporto. Questo rilievo può confermare la supposizione che l'ipercolesterinemia da carico non sia da considerare in funzione del solo assorbimento, ma sia piuttosto da interpretare come l'espressione del complicato gioco dei meccanismi regolatori, i quali possono intervenire con peculiari caratteri nei singoli soggetti.

(Pervenuto in Redazione il 6 maggio 1942-XX)

RIASSUNTO. — Gli AA. hanno ricercato in margine a studi sul ricambio colesterinico nel diabete mellito le variazioni colesterinemiche da carico in 8 soggetti sani. In tutti si è notato un più o meno netto innalzamento dei valori di colesterina totale, aumento che già evidente alla prima ora, raggiunge in genere il suo acme tra la seconda e la quarta ora per esaurirsi intorno alla sesta ora.

L'aumento della colesterina risulta specialmente a carico della frazione esterificata.

ZUSAMMENFASSUNG. — Verff. haben, im Laufe von Untersuchungen über den Cholesterinstoffwechsel beim Diabetes mellitus die cholesterinämischen Variationen nach Cholesterinbelastung bei 8 gesunden Individuen verfolgt. Bei allen hat man eine mehr oder weniger deutliche Erhöhung der Gesamtcholesterinwerte beobachten können. Diese Erhöhung, schon deutlich nach der ersten Stunde, erlangte ihr Maximum zwischen der 2. und 4. Stunde, um ca. um die 6. Stunde herum auf die Anfangswerte zurückzusinken. Diese Zunahme des Cholesterins ist bes. auf die esterifizierte Fraktion zuzuschreiben.

BIBLIOGRAFIA

BUFANO, *La fisiopat. clin. e sper. della lipemia*, S. A. Ist. Ed. Scient., Milano, 1929.

BÜRGER, « Erg. inn. Med. », 34, 664.

BÜRGER e HABS, « Z. exp. Med. », 56, 640, 1927.

CAPRA, « Arch. Pat. e Clin. Med. », 7, 367, 1928.

DE BLASI, « Clin. Med. Ital. », 603, 1937.

DEICKE, citato da HUECK.

DEWEY, citato da BUFANO.

GIANI, *Colesterinemia*, Tip. Edit. Ostinelli, Como, 1917.

HEINLEIN, « Z. exp. Med. », 91, 638, 1933.

HUECK, « Verh. dtsch. path. Ges. », 20, 18, 1925.

PENNETTA, « Riv. Clin. Med. », 39, 1940.

SCHALLY, « Erg. inn. Med. », 50, 480.

98011

348766