

177

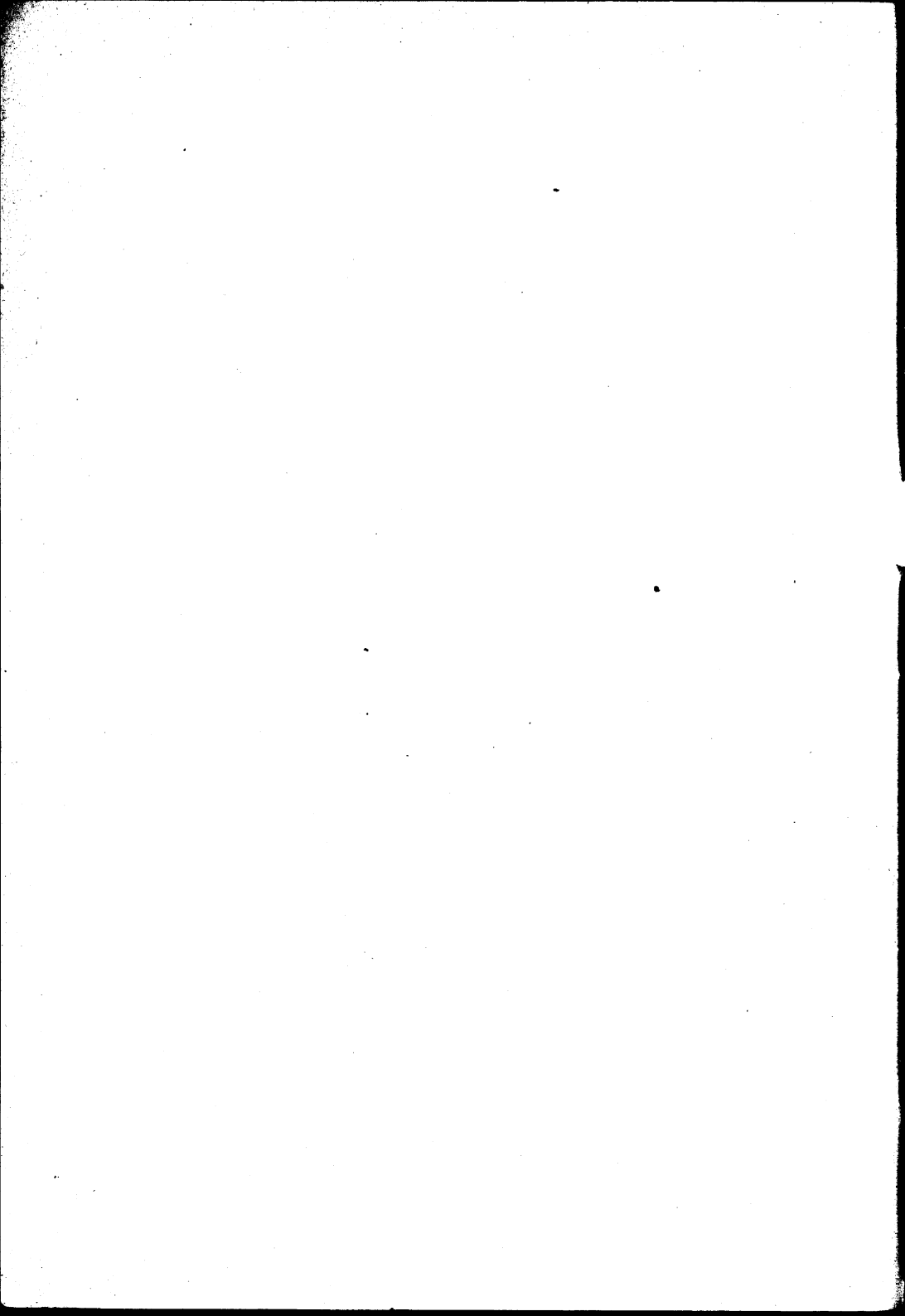
MARIO SPOSITO

L'AZIONE DELL'ACETATO DI DESOS-  
SICORTICOSTERONE SUL QUADRO  
ELETTROLITICO DEL SANGUE (Ca, K, Cl,  
Na, Ph), SULLA COLESTERINA E SUL  
RICAMBIO IDROSALINO.

Estratto dall'ARCHIVIO  
PER LO STUDIO DELLA FISIOPATO-  
LOGIA E CLINICA DEL RICAMBIO  
Anno X - Fasc 4



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



L'AZIONE  
DELL'ACETATO DI DESOSSICORTICOSTERONE  
SUL QUADRO ELETTROLITICO DEL SANGUE  
(Ca, K, Cl, Na, Ph), SULLA COLESTERINA  
E SUL RICAMBIO IDROSALINO

MARIO SPOSITO, Assistente

Con la preparazione sintetica degli ormoni sessuali la terapia della malattia di Addison e degli stati iposurrenali ha compiuto un progresso rilevante. Già numerosi ricercatori hanno stabilito la efficacia curativa di questi prodotti e sugli animali surrenectomizzati e sugli uomini con grave insufficienza surrenalica [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12].

La preparazione sintetica degli ormoni corticosurrenali è di data recente. Ci son voluti 30 anni dalla separazione della adrenalina dalla medulla surrenale perchè si potesse avere un estratto di corteccia tale da poter essere usato, nella terapia di sostituzione.

È grande merito di SWINGLE e PFIFFNER [13, 14], di HARTMANN e coll. [15] e di ROGOFF e STEWART [16] di aver ottenuto per primi tali estratti di alto potere e privi di adrenalina. I quali non solo mantenevano la vita di ratti, gatti e cani privi di surreni, ma potevano far regredire il grave stato di collasso che seguiva dopo pochi giorni che sospendevano le iniezioni dell'estratto. La efficacia degli estratti corticali attivi (intesi sotto la terminologia di cortina) è ancora indiscussa e secondo l'opinione di alcuni AA. [17] ancora più sicura dei prodotti sintetici.

Nel 1936 MASON, MYERS e KENDALL [18] isolarono il corticosterone ed il deidrocorticosterone in forma cristallina da estratti di corteccia surrenale e trovarono che potevano mantenere in buone condizioni animali surrenectomizzati.

Poco dopo nel 1937, STEIGER e REICHSTEIN [19] annunciarono la preparazione dell'acetato di desossicorticosterone partendo dallo stigmaste-

rolo. In seguito REICHSTEIN e VON EUW [20] riuscirono ad ottenere questa sostanza dallo estratto di corteccia surrenale di bue.

Numerosissime ricerche sono in seguito venute a dimostrare la analoga azione dello acetato di desossicorticosterone preparato sinteticamente con l'estratto di corteccia surrenale [2, 3]: si vide così che ambedue producevano una ritenzione di cloro e sodio in cani normali e potevano mantenere l'equilibrio elettrolitico in cani surrenectomizzati e conservati in buone condizioni, mentre la sottrazione delle droghe produceva una diuresi pronta con perdita di NaCl nelle urine e con diminuzione del potassio urinario, emoconcentrazione, elevazione dello azoto non proteico ematico e sintomi di insufficienza surrenale.

In seguito furono isolate dalla corteccia surrenale e chimicamente definite numerose altre sostanze; e precisamente: il desossicorticosterone, il corticosterone, il deidro corticosterone, il 17-ossicorticosterone, il 17-deidro corticosterone, il progesterone [21], i composti C, D, E, F, G ed altri [21].

KENDALL [22] distingue una frazione cristallina ed una amorfa a diverse proprietà ed attività biologiche.

Se pochi anni fa tutto lasciava pensare ad un unico ormone corticosurrenale, ora allo stato delle ricerche più recenti si deve ammettere che la corteccia produca un numero veramente grande di derivati steroidi molti dei quali fisiologicamente attivi ed a cui sono legate le varie azioni esplicate nell'organismo dalla corteccia surrenale (ricambio glicidico, lipidico, idrico, elettrolitico, azotato; azione nella chetogenesi endogena, sulla termoregolazione, sul ricambio muscolare; la azione antitossica ed anti-infettiva ecc. [23, 64].

La più alta attività nei tests per la adinamia è posseduta dal corticosterone e dal desossicorticosterone. Solo il desossicorticosterone sotto forma di acetato di desossicorticosterone è stato preparato sinteticamente [19]. Tutte le altre sostanze sono state isolate da estratti di corteccia surrenale.

Ma se ormai tutti i ricercatori sono d'accordo nello ammettere sia negli animali surrenectomizzati che nella malattia di Addison vicino ad un disturbo profondo nel ricambio dei carboidrati, dei grassi e delle proteine anche una alterazione del ricambio dell'acqua, del potassio, del sodio, nessuna intesa si è finora avuta sul meccanismo di azione dell'ormone corticosurrenale. La cortina è stata dimostrata capace di portare alla norma i disturbi suaccennati. Ma ognuna delle alterazioni suesposte è stata da alcuni considerata come basilare per interpretare tutta la complessa sindrome della insufficienza surrenale, e ad essa attribuiscono i vari AA. la parte fondamentale nella patogenesi dell'iposurrenalismo.

Finora le teorie più accreditate sono 4:

1) la prima crede che l'ormone corticale agisca principalmente nella regolazione del ricambio salino (Na e K) e dell'acqua;

2) la seconda vede nella alterazione del ricambio dei carboidrati la essenza della sindrome;

3) altri associano i risultati dei due gruppi di osservatori e fanno dell'ormone corticale la causa di tutte le alterazioni per un grave basilare perturbamento del ricambio cellulare;

4) infine VERZAR [24] crede che la cortina abbia una importanza essenziale nello assorbimento intestinale. Sia gli zuccheri che i grassi e la vit. B<sub>1</sub> attraversano la parete intestinale solo dopo coniugazione preventiva di queste sostanze con l'acido fosforico. L'ormone corticale presiederebbe a questo processo chimico di fosforilizzazione.

La surrenectomia conduce a disturbi della fosforilizzazione, ossido-riduttiva; « Störungen der oxidoreduktiven Phosphorilierungen » e quindi secondo VERZAR ad alterazioni primarie e secondarie dei processi metabolici « in Welchem diese eine Rolle spielen ». Schematicamente in una tabella (cap. 22, pag. 234) VERZAR [24] traccia la sua ipotesi di lavoro, che riporterebbe così la complessa sindrome iposurrenalica a deficienza di una reazione chimica specifica. I suoi esperimenti [63] gli indicarono che la vita di giovani ratti adrenalectomizzati poteva essere mantenuta se si somministrava acido lattoflavin-fosforico ma non con sola lattoflavina. L'ormone corticale avrebbe la proprietà di convertire la lattoflavina in acido lattoflavin-fosforico necessario per l'esplicarsi dei fenomeni vitali.

Ma AA. americani (BRUCE e WIEN [26] e NELSON [27]) non hanno potuto confermare tale ipotesi. Nè la riboflavina nè il suo estere fosforico sono capaci di mantenere in vita ratti surrenectomizzati; nè l'ormone corticale si è mostrato di importanza essenziale nella fosforilizzazione del fermento giallo.

La lattoflavina è fosforilizzata anche nel ratto surrenectomizzato e il contenuto di cozymase nei tessuti dei ratti surrenectomizzati non differisce da quello degli animali normali (OCHOA e coll. [28], RUNNSTROM e coll. [29].

BRITTON e SILVETTE in una serie di ricerche sperimentali [30, 31, 32, 33, 34 ecc.] arrivarono alla conclusione che la corteccia espliciti la sua azione attraverso il controllo del metabolismo degli idrati di carbonio. In 50 cani surrenectomizzati (BRITTON, SILVETTE e KLINE [35]) trovarono una riduzione del tasso glicemico del 40 % mentre il glicogeno epatico era

ridotto dell'85 % ed il glicogeno cardiaco del 75 % e quello muscolare del 45 %. Queste sono le variazioni più serie che avvengono dopo surrenectomia e prontamente vengono riequilibrate dalla somministrazione di cortina entro 12-24 ore. Durante lo stesso periodo di tempo il contenuto ematico di sodio e cloro è di poco variato.

Se si iniettano forti quantità di cloruro di sodio in cani surrenectomizzati, il livello ematico di NaCl sale alla norma mentre il glucosio del sangue non varia. La astenia muscolare sarebbe dovuta ad un disturbo nel processo di resintesi nel ricambio degli idrati di carbonio. Molti AA. si oppongono con basi sperimentali a questo ordine di idee. Riferirò solo la opinione di KENDALL nella sua relazione al Congresso Internazionale di Fisiologia del 1938, che affermò non aver la cortina alcuna diretta influenza sul ricambio dei carboidrati.

La ipotesi che ancora oggi si regge su basi più solide sembra essere quella che considera l'ormone corticale come regolatore del ricambio acquoso ed elettrolitico tra i due più ampi serbatoi di liquido del nostro corpo: gli spazi intra ed extracellulari. Essa ha i più autorevoli sostenitori SWINGLE e coll., e KENDALL.

Secondo SWINGLE (riportato da VERZAR [24]) il sodio costituisce il catione principale degli spazi extracellulari mentre il potassio lo è degli spazi intracellulari. Se l'organismo perde sodio si ha contemporaneamente una perdita di liquido che deriva in primo luogo dal plasma ed anche dagli spazi intercellulari. La distribuzione dei liquidi nel corpo è perciò sotto la influenza di questi due ioni.

Quando vi è deficienza di cortina il sodio ed il cloro cellulare diminuiscono attraverso due meccanismi: a) per aumentata eliminazione attraverso i reni e b) per spostamento nell'interno dei tessuti. Nello stesso tempo con questa diminuzione degli elettroliti extracellulari (Na e Cl) aumenta nel plasma l'elettrolita intracellulare (K), sia perchè il rene non elimina sali di potassio sia perchè potassio passa dalle cellule nel plasma. Attraverso questa variazione di equilibrio ionico si effettua una alterazione delle resistenze osmotiche ed uno spostamento di liquido dagli spazi extracellulari a quelli intracellulari. Da ciò ne consegue: diminuzione del volume ematico, della pressione del sangue ed in ultimo collasso circolatorio. Ciò accade nella malattia di Addison e negli animali surrenectomizzati. Si può aggiungere che le variazioni di contenuto ionico delle cellule si riflettono sulla loro funzione e secondariamente ne derivano alterazioni del ricambio degli idrati di carbonio, delle proteine e dei grassi.

Con la cortina il liquido ritenuto nelle cellule viene reso libero e passa negli spazi intracellulari, aumentano gli elettroliti extracellulari

(NaCl), mentre il rene elimina potassio e ritiene sodio e cloro finacchè non si è completamente ristabilito l'equilibrio osmotico.

La importanza del cloruro di sodio è stata comprovata dal fatto che la vita di cani surrenectomizzati viene prolungata attraverso somministrazione di NaCl [36, 37, 38].

È però a KENDALL e coll. [39] che appartiene il merito di aver elaborato una dieta povera di potassio ma alta in sali di sodio che, senza cortina, man tiene per mesi la vita di cani surrenectomizzati. Il cloruro di sodio agirebbe da una parte aumentando la eliminazione di potassio e dall'altra aiutando e facilitando il consumo degli zuccheri nel corpo. Con una somministrazione adeguata e sufficiente di sale di cucina, negli animali surrenectomizzati si riequilibria non solo il ricambio degli zuccheri ma anche quello delle proteine e dei grassi.

Sebbene tutte queste teorie si basino su lavori sperimentali e colpiscano ognuna un lato del problema, ancora esistono molte incognite nell'intimo meccanismo di produzione della insufficienza surrenale, specie per quello che riguarda la regolazione del ricambio idrosalino.

È noto come nell'Addison esista un ispessimento della massa sanguigna. Ma non è chiaro se ciò avvenga attraverso un aumento della diuresi o uno spostamento dell'acqua dai tessuti extracellulari a quelli intracellulari. Numerose ricerche sono state condotte negli animali [40, 41] e nell'uomo [42] a tal proposito.

La questione è anche interessante dal punto di vista terapeutico essendo da alcuni ammessa un'azione diuretica degli estratti corticosurrenale mentre altri la negano.

Con l'uso dell'acetato di desossicorticosterone nella malattia di Addison, sono stati descritti dei casi di insorgenza di edemi proficui fino ad anasarca con sintomi di insufficienza circolatoria. Così HENI [43] in un caso di Addison trattato giornalmente con 10 mgr. di Percorten, 10 gr. di sale di cucina e 5 gr. di citrato di sodio, con vitto povero di potassio constatò in 14 giorni aumento in peso di 9 Kg. La curva della diuresi dimostrò una ritenzione di liquido e di sali nell'organismo. Questo enorme arricchimento di acqua portò alla formazione di edemi delle gambe, dell'addome, del viso e dei polmoni (edema polmonare). Nel sangue vi era un aumento del volume plasmatico e del cloruro di sodio con diminuzione del potassio. Il P. presentò gravi segni di insufficienza cardiaca con attacchi di edema polmonare.

Analoghe osservazioni furono fatte da AA. americani. FERREBEE e coll. [44] trattarono 13 Addison unicamente con acetato di desossicorticosterone (25 mgr. per i primi 4 giorni e 15-25 mgr. nei seguenti). I re-

sultati furono buoni con remissione completa dei sintomi di iposurrenalismo. Ma in 10 di essi si svilupparono edemi più o meno intensi ed in uno anasarca. L'aumento del peso corporeo era parallelo con una diminuzione di acqua e di sali nelle urine.

PENTSCHÉW [45] in un caso di malattia di Simmond trattato con desossicorticosterone, cloruro di sodio e dieta povera in potassio, notò albuminuria, anasarca ed insufficienza cardiaca.

Indirettamente verrebbero confermati i risultati di quei ricercatori che nell'animale scapsulato hanno trovato un aumento della eliminazione dell'acqua e dei sali.

Data per ciò la importanza che l'acetato di desossicorticosterone ha nel ricambio acquoso e salino, ho voluto sperimentare nell'uomo sano l'effetto di questa sostanza.

Per ogni soggetto abbiamo fatto un esame emocitometrico (globuli rossi ed emoglobina), una determinazione nel rapporto plasma-globuli, della colesterinemia, calcemia, potassiemia, fosforemia, cloremia e sodiemia. Nello stesso tempo la diuresi veniva esattamente misurata e dosati i cloruri e l'urea. In tre casi abbiamo eseguito anche una curva glicemica da carico. Quindi per 5 giorni abbiamo somministrato 20 mg. di acetato di desossicorticosterone (percorten): una fiala da 10 mg. al mattino ed una alla sera. In tre casi la dose giornaliera fu di 50 mg. Al 6° giorno si sono ripetute tutte le ricerche, le quali venivano ancora eseguite dopo altri cinque giorni dalla fine del trattamento.

In tutti i casi abbiamo seguito le variazioni del peso corporeo e della pressione arteriosa.

Le ricerche sono state eseguite con la seguente tecnica:

- 1) La sodiemia col metodo di Balint, che consiste nella precipitazione del sodio del siero con piroantimoniato di K, con formazione del sale sodico corrispondente, il quale previo lavaggio con alcool, viene scisso dall'HCL 1,13 e titolato con iposolfito di Na N/50.
- 2) La cloremia col metodo di Mandel e Stendel titolando con Rodanato di ammonio.
- 3) La calcemia con il metodo di Rappaport al solfato di cerio (« Klin. Wochrft. », 12, 1774, 1933).
- 4) La potassiemia con il metodo di Rappaport seguendo lo stesso procedimento che per il calcio.



- 5) La fosforemia col metodo di Benedict e Theiss, il quale si basa sulla reazione colorata del fosforo in presenza di ac. molibdico e idrochinone.
- 6) La colesterina col metodo di Grigaut (« Comp. R. S. di Biologie », 112, 34, 1933).

Nelle urine i cloruri sono stati dosati con il metodo di Mohr con  $\text{AgNO}_3$ , in presenza di bicromato di K.

La urea con il metodo di Ambard con l'ipobromito di sodio.

I malati non sono stati sottoposti ad una alimentazione uguale e dosata per quel che riguarda la introduzione del Cl, del Na e del K. Però ogni soggetto veniva preso in osservazione dopo parecchi giorni di degenza, e quindi praticamente ad una dieta standard.

Tutti i risultati ottenuti debbono quindi tener conto di questa premessa.

CASO I. — B. A., convalescente di gastrite acuta. S'inizia il trattamento il 19-1-41 con 10 mgr. di per corten. Il peso sale da 42,500 a 44 e dopo altri cinque giorni è ancora aumentato a 44,500. Non si notano edemi. La pressione si innalza da 105/70 a 120/80. Il rapporto plasma globuli aumenta durante la somministrazione di desossicorticosterone per poi ritornare ai valori di partenza. La diuresi dei cinque giorni con trattamento è diminuita come pure l'eliminazione dei cloruri facendo il raffronto con i cinque giorni che seguono. La colesterina aumenta da g. 1,22 a g. 1,58 per discendere dopo cinque giorni di riposo a g. 1,40. Nessuna variazione notevole nei riguardi del Ca, K, e Ph. Solo il Na appare aumentato da 301,05 a 335.

| Data | Acetato di<br>desossicortico-<br>sterone<br>mgr. | Gl.<br>r. | Hb<br>% | Diuresi<br>cc. | Cloruri<br>nelle 24 ore | Peso | Globuli<br>plasma | Pressione<br>arteriosa |
|------|--------------------------------------------------|-----------|---------|----------------|-------------------------|------|-------------------|------------------------|
| 1940 |                                                  |           |         |                |                         |      |                   |                        |
| 18-1 | —                                                | 4,5       | 80      | 1350           | 11,75                   | 42,5 | 5,55/4,45         | 105/79                 |
| 19 » | —                                                | —         | —       | 1000           | 9,20                    | —    | —                 | —                      |
| 20 » | 10                                               | —         | —       | 1600           | 13,92                   | —    | —                 | —                      |
| 21 » | 10                                               | —         | —       | 1700           | 14,28                   | —    | —                 | —                      |
| 22 » | 10                                               | —         | —       | 1300           | 11,83                   | —    | —                 | —                      |
| 23 » | 10                                               | —         | —       | 1350           | 10,93                   | —    | —                 | —                      |
| 24 » | —                                                | 3,6       | 75      | 2550           | 19,89                   | 44   | 4/6               | 120/80                 |
| 25 » | —                                                | —         | —       | 2000           | 17,80                   | —    | —                 | —                      |
| 26 » | —                                                | —         | —       | 1800           | 17,64                   | —    | —                 | —                      |
| 27 » | —                                                | —         | —       | 1800           | 18,72                   | —    | —                 | —                      |
| 28 » | —                                                | 4,5       | 88      | 1200           | 11,76                   | 44,5 | 5,2/4,8           | 115/80                 |
| 29 » | —                                                | —         | —       | 2100           | —                       | —    | —                 | —                      |

|               |                      |            |                      |
|---------------|----------------------|------------|----------------------|
| 28-1-40       | Ca = 10,5 mgr. ‰     | 24-1-40    | Ca = 11 mgr. ‰       |
|               | Ph = 4,82 »          |            | Ph = 4,5 »           |
|               | K = 21,44 »          |            | K = 19,9 »           |
| NaCl =        | { Na = 301,05 »      | NaCl =     | { Na = 335 »         |
| mgr. 571,05 ‰ | { Cl = 270 »         | mgr. 595 ‰ | { Cl = 260 »         |
|               | Colest. = gr. 1,22 ‰ |            | Colest. = gr. 1,58 ‰ |

|            |                      |
|------------|----------------------|
| 28-1-40    | Ca = 11 mgr. ‰       |
|            | Ph = 4,6 »           |
|            | K = 20 »             |
| NaCl =     | { Na = 320 »         |
| mgr. 602 ‰ | { Cl = 282 »         |
|            | Colest. = gr. 1,40 ‰ |

CASO II. — A. F., di anni 30, degente in clinica per morbo di Basedow. La somministrazione di 10 mgr. di acetato di desossicorticosterone per 5 giorni ha portato all'aumento di kg. 1,100. La pressione è di poco spostata. Il rapporto globuli plasma, come pure i globuli rossi prima diminuiti, ritornano poi ai valori di partenza dopo 5 giorni dalla cessazione del trattamento; e così pure il peso. La diuresi e la eliminazione del cloro di sodio sono minori durante il trattamento rispetto alla media dei valori che si ottengono negli altri giorni. La colesterina da gr. 1,24 sale a gr. 1,62 dopo il trattamento e così pure il sodio da mg. 310 % a mg. 345 %.

| Data | Acetato di<br>desossicorticosterone<br>mgr. | Gl.<br>r. | Hb<br>% | Diuresi<br>cc. | Cloruri<br>nelle 24 ore | Peso | Globuli<br>plasma | Pressione<br>arteriosa |
|------|---------------------------------------------|-----------|---------|----------------|-------------------------|------|-------------------|------------------------|
| 1940 |                                             |           |         |                |                         |      |                   |                        |
| 16-1 | —                                           | 4.4       | 75      | 2200           | 20,24                   | 62   | 4/5,80            | 130/70                 |
| 17 » | 50                                          | —         | —       | 1700           | 14,79                   | —    | —                 | —                      |
| 18 » | 50                                          | —         | —       | 2200           | 20,68                   | —    | —                 | —                      |
| 19 » | 50                                          | —         | —       | 2200           | 20,24                   | —    | —                 | —                      |
| 20 » | 50                                          | —         | —       | 1850           | 13,92                   | —    | —                 | —                      |
| 21 » | 50                                          | —         | —       | 1600           | 14,06                   | —    | —                 | —                      |
| 22 » | —                                           | 3.2       | 60      | 2550           | 21,16                   | 63,1 | 3,6/5,4           | 135/70                 |
| 23 » | —                                           | —         | —       | 2250           | 18,45                   | —    | —                 | —                      |
| 24 » | —                                           | —         | —       | 2350           | 29,74                   | —    | —                 | —                      |
| 25 » | —                                           | —         | —       | 2000           | 24,40                   | —    | —                 | —                      |
| 26 » | —                                           | —         | —       | 2400           | 20,64                   | —    | —                 | —                      |
| 27 » | —                                           | 4.5       | 78      | 2250           | 22,05                   | 62   | 3,8/5,2           | 130/70                 |

|            |                      |            |                      |
|------------|----------------------|------------|----------------------|
| 16-1-40    | Ca = 10,8 mg. %      | 25-1-40    | Ca = 10,5 mgr. %     |
|            | Ph = 4,12 »          |            | Ph = 3,80 »          |
|            | K = 21,4 »           |            | K = 21,44 »          |
| NaCl =     | { Na = 310 »         | NaCl =     | { Na = 345 »         |
| mgr. 522 % | { Cl = 212 »         | mgr. 565 % | { Cl = 220 »         |
|            | Colest. = gr. 1,24 % |            | Colest. = gr. 1,62 % |

|            |                      |
|------------|----------------------|
| 27-1-40    | Ca = 10,6 mgr. %     |
|            | Ph = 4 »             |
|            | K = 21,5 »           |
| NaCl =     | { Na = 230 »         |
| mgr. 545 % | { Cl = 225 »         |
|            | Colest. = gr. 1,40 % |

CASO III. — B. B., di anni 38. Degente in Clinica per malattia di Basedow. Le iniezioni di ac. di desossicorticosterone non inducono alcuna variazione sulla pressione, sul peso, sul ricambio elettrolitico. Solo gli eritrociti e l'emoglobina diminuiscono, mentre il rapporto globuli-plasma è anche abbassato. La diuresi e l'eliminazione dei cloruri non sono state influenzate. La colesterina è variata di poco. In questo caso si è eseguita la curva glicemica da carico: le variazioni della curva prima e dopo il trattamento sono minime e nessuna considerazione, fuorchè la negatività della prova, può essere fatta.

*Curva glicemica da carico gr. 1,50 per chilo di peso.*

|                       | A digiuno | 1/2 ora | 1 ora | 2 ore | 3 ore | 4 ore |
|-----------------------|-----------|---------|-------|-------|-------|-------|
| Prima del trattamento | 0,64      | 1,32    | 1,53  | 1,42  | 0,71  | 0,61  |
| Fine del trattamento  | 0,71      | 1,37    | 1,47  | 1,50  | 0,85  | 0,61  |
| Dopo 5 giorni . . .   | 0,61      | 1,35    | 1,28  | 1,07  | 0,61  | 0,50  |

| Data | Acetato di desossicorticosterone mgr. | Gl. r. | Hb % | Diuresi cc. | Cloruri nelle 24 ore | Peso | Globuli plasma | Pressione arteriosa |
|------|---------------------------------------|--------|------|-------------|----------------------|------|----------------|---------------------|
| 1940 |                                       |        |      |             |                      |      |                |                     |
| 19-2 | —                                     | —      | —    | 1000        | 9,8                  | —    | —              | —                   |
| 20 » | —                                     | 4,720  | 70   | 1620        | 10,60                | 65,5 | 4/5,70         | 130/70              |
| 21 » | 50                                    | —      | —    | 2350        | 14,94                | —    | —              | —                   |
| 22 » | 50                                    | —      | —    | 1560        | 12,23                | —    | —              | —                   |
| 23 » | 50                                    | —      | —    | 2470        | 14,33                | —    | —              | —                   |
| 24 » | 50                                    | —      | —    | 1500        | 12,45                | —    | —              | —                   |
| 25 » | 50                                    | —      | —    | 1620        | 17,87                | —    | —              | —                   |
| 26 » | —                                     | 3,9    | 60   | 2630        | 17,85                | 65,7 | 3,80/5,40      | 180/70              |
| 27 » | —                                     | —      | —    | 1450        | 11,02                | —    | —              | —                   |
| 28 » | —                                     | —      | —    | 950         | 8,74                 | —    | —              | —                   |
| 1-3  | —                                     | —      | —    | 1300        | 10,66                | —    | —              | —                   |
| 2 »  | —                                     | 4,680  | 74   | 2380        | 19,27                | 65   | 3,90/5,70      | 180/70              |

|              |                      |            |                    |
|--------------|----------------------|------------|--------------------|
| 19-2-40      | Ca = 9,8 mgr. ‰      | 25-2-40    | Ca = 9,6 mgr. ‰    |
|              | Ph = 4,6 »           |            | Ph = 4,7 »         |
|              | K = 20 »             |            | K = 19,36 »        |
| NaCl =       | Na = 312,15 »        | NaCl =     | Na = 310 »         |
| mgr. 552,15‰ | Cl = 240 »           | mgr. 660 ‰ | Cl = 350 »         |
|              | Colest. = gr. 1,27 ‰ |            | Colest. gr. 1,35 ‰ |

|            |                    |
|------------|--------------------|
| 2-3-40     | Ca = 10,1 mgr. ‰   |
|            | Ph = 4,3 »         |
|            | K = 20,15 »        |
| NaCl =     | Na = 315 »         |
| mgr. 550 ‰ | Cl = 235 »         |
|            | Colest. gr. 1,31 ‰ |

CASO VIII. — S. P., di anni 50, osteoartrosi della colonna vertebrale con sciatica D. La eliminazione dei cloruri è diminuita durante il trattamento con acetato di desossicorticosterone, mentre la diuresi rimane pressochè invariata; la urea ha invece un comportamento inverso. Il rapporto plasma-globuli aumenta mentre il peso da 61,4 arriva a 63,7. La pressione tende ad aumentare. Riguardo agli elettroliti nessuna variazione notevole a carico del Ca, K, Ph, mentre il Na ed il Cl aumentano e seguitano ad aumentare, specie il cloro anche dopo la sospensione del trattamento.

| Data | Acetato di<br>desossicor-<br>tosterone<br>mgr. | Gl.<br>r. | Hb<br>% | Diuresi<br>cc.     | Cloruro<br>nelle 24 ore | Urea<br>nelle 24 ore  | Peso | Globuli<br>plasma |
|------|------------------------------------------------|-----------|---------|--------------------|-------------------------|-----------------------|------|-------------------|
| 1940 |                                                |           |         |                    |                         |                       |      |                   |
| 2-11 | —                                              | 3.95      | 89      | 1500               | 12,90                   | 18,30                 | 6,41 | 44/50             |
| 3 »  | —                                              | —         | —       | 1500               | 15,30                   | 23,05                 | 61,5 | —                 |
| 4 »  | 20                                             | —         | —       | 1600               | 9,84                    | 24,20                 | 62,3 | —                 |
| 5 »  | 20                                             | —         | —       | 1500               | 10,80                   | 24,58                 | 62,7 | —                 |
| 6 »  | 20                                             | —         | —       | 1600 } cc.<br>7850 | 6,88 } gr.<br>50.08     | 24,59 } gr.<br>117,31 | 62,3 | —                 |
| 7 »  | 20                                             | —         | —       | 1500               | 8,70                    | 24,87                 | 62,4 | —                 |
| 8 »  | 20                                             | —         | —       | 1650               | 13,86                   | 18,97                 | 63,7 | —                 |
| 9 »  | —                                              | 3.5       | 88      | 1400               | 9,38                    | 16,10                 | 63,4 | 39/61             |
| 10 » | —                                              | —         | —       | 1500 } cc.<br>7400 | 10,01 } gr.<br>60,34    | 15,36 } gr.<br>85,25  | 63,1 | —                 |
| 11 » | —                                              | —         | —       | 1500               | 12,35                   | 13,44                 | 62,9 | —                 |
| 12 » | —                                              | 4.25      | 96      | 1350               | —                       | —                     | 62,8 | 42/58             |

|                         |               |                         |                 |
|-------------------------|---------------|-------------------------|-----------------|
| 4-11-40                 | Ca = 9 mgr. ‰ | 9-11-40                 | Ca = 9,3 mgr. ‰ |
|                         | Ph = 3,1 »    |                         | Ph = 2,9 »      |
|                         | K = 20,1 »    |                         | K = 22,9 »      |
| NaCl = { Na = 328 »     |               | NaCl = { Na = 338 »     |                 |
| mgr. 532 ‰ { Cl = 204 » |               | mgr. 579 ‰ { Cl = 241 » |                 |
| Coolest. = gr. 1,66 ‰   |               | Coolest. = gr. 1,92 ‰   |                 |

|                         |
|-------------------------|
| Ca = 8,9 mgr. ‰         |
| Ph = 2,93 »             |
| K = 21,30 »             |
| NaCl = { Na = 311 »     |
| mgr. 651 ‰ { Cl = 340 » |
| Coolest. = gr. 1,68 ‰   |

CASO IX. — T. V., di anni 44, nevrosi gastrica. Con 20 mgr. di acetato di desossicorticosterone il peso aumenta di kg. 1,9 in 5 giorni. La diuresi resta invariata, mentre il Na e il Cl sono aumentati nel sangue ed eliminati in maggior quantità con le urine. Molto aumentata è la colesterina che da 1,25 sale a 2,14.

| Data | Acetato di<br>desossicorticosterone<br>mgr. | Gl.<br>r. | Hb<br>% | Diuresi<br>cc. | Cloruri<br>nelle 24 ore | Urea<br>nelle 24 ore | Peso | Globuli<br>plasma |
|------|---------------------------------------------|-----------|---------|----------------|-------------------------|----------------------|------|-------------------|
| 1940 |                                             |           |         |                |                         |                      |      |                   |
| 2-11 | —                                           | —         | —       | 1300           | 15,80                   | 23,3                 | 62,8 | —                 |
| 3 »  | —                                           | 5         | 90      | 1400           | 17,22                   | 23,31                | 62,9 | 43/57             |
| 4 »  | 20                                          | —         | —       | 1400           | 10,36                   | 21,18                | 63,1 | —                 |
| 5 »  | 20                                          | —         | —       | 1300           | 9,36                    | 21,30                | 63,2 | —                 |
| 6 »  | 20                                          | —         | —       | 1400 cc.       | 12,88                   | 16,12 cc.            | 63,8 | —                 |
| 7 »  | 20                                          | —         | —       | 1300 6750      | 13,52                   | 59,62                | 64,2 | —                 |
| 8 »  | 20                                          | —         | —       | 1350           | 13,50                   | 16,85                | 64,8 | —                 |
| 9 »  | —                                           | 4         | 77      | 1350           | 13,50                   | 17,49                | 64,6 | 37/63             |
| 10 » | —                                           | —         | —       | 1300 cc.       | 12,09                   | 16,85 cc.            | 64,1 | —                 |
| 11 » | —                                           | —         | —       | 1400 6750      | 14,64                   | 77,70                | 63,4 | —                 |
| 12 » | —                                           | 4,5       | 98      | 1300           | 19,11                   | 16,64                | 63,2 | 40/60             |

|                         |                |                         |                 |
|-------------------------|----------------|-------------------------|-----------------|
| 4-11-40                 | Ca = 11 mgr. ‰ | 9-11-40                 | Ca = —          |
|                         | Ph = 4,1 »     |                         | Ph = —          |
|                         | K = 18,8 »     |                         | K = 16,3 mgr. ‰ |
| NaCl = { Na = 323 »     |                | NaCl = { Na = 340 »     |                 |
| mgr. 543 ‰ { Cl = 220 » |                | mgr. 570 ‰ { Cl = 230 » |                 |
| Colest. = gr. 1,25 ‰    |                | Colest. = gr. 2,14 ‰    |                 |

|                             |                 |
|-----------------------------|-----------------|
| 12-11-40                    | Ca = 9,6 mgr. ‰ |
|                             | Ph = 4,30 »     |
|                             | K = 15,83 »     |
| NaCl = { Na = 325 »         |                 |
| mgr. 615,6 ‰ { Cl = 290,6 » |                 |
| Colest. = gr. 1,80 ‰        |                 |

CASO X. — Anni 16. Sindrome di Mikulicz con diabete insipido.

Il peso sale in 5 giorni di trattamento da kg. 47,2 a kg. 49,8. Il rapporto globuli-plasma varia di poco. La eliminazione di cloruri diminuisce durante il trattamento e sebbene in minor grado anche quella dell'urea. Il Na aumenta da 223 a 324 mentre il Cl da 311 scende a 234 mgr. %.

| Data | Acetato di<br>desossicor-<br>tisterone | Gl.<br>r. | Hb | Diuresi | Cloruri<br>nelle 24 ore | Urea<br>nelle 24 ore | Peso | Globuli<br>plasma |
|------|----------------------------------------|-----------|----|---------|-------------------------|----------------------|------|-------------------|
| 1940 | mgr.                                   |           | %  | cc.     |                         |                      |      |                   |
| 4-10 | —                                      | —         | —  | 11000   | 6,6                     | 13,86                | 47,2 | —                 |
| 5 »  | —                                      | —         | —  | 12500   | 8,75                    | 16                   | 47,5 | —                 |
| 6 »  | —                                      | —         | —  | 11000   | 7,7                     | 14,8                 | 47,5 | —                 |
| 7 »  | —                                      | —         | —  | 11500   | 9,45                    | 10,34                | 47,8 | —                 |
| 8 »  | —                                      | 4,5       | 70 | 10500   | 12,6                    | 13,20                | 47,4 | 32/68             |
| 9 »  | 20                                     | —         | —  | 9700    | 6,05                    | 9,99                 | 47,8 | —                 |
| 10 » | 20                                     | —         | —  | 10100   | 9,09                    | 12,92                | 48,8 | —                 |
| 11 » | 20                                     | —         | —  | 11100   | 6,66                    | 7,04                 | 49,8 | —                 |
| 12 » | 20                                     | —         | —  | 10500   | 12,60                   | 13,65                | 50,8 | —                 |
| 13 » | 20                                     | 4         | 63 | 9000    | 6,30                    | 11,7                 | 49,6 | —                 |
| 14 » | —                                      | —         | —  | 8700    | 8,7                     | 21,04                | 49,8 | 30/70             |
| 15 » | —                                      | —         | —  | 10100   | 11                      | 12,92                | 48,8 | —                 |
| 16 » | —                                      | —         | —  | 6000    | 6,60                    | 11,56                | 49,1 | —                 |
| 17 » | —                                      | 4,25      | —  | 9000    | 9,90                    | 11,51                | 48,9 | 34/60             |

8-II-40 Ca = 11,8 mgr. %

Ph = 3,48 »

K = 18,8 »

NaCl = { Na = 223 »

mgr. 534 % { Cl = 311 »

14-II-40

Ca = 9 mgr. %

Ph = 3,56 »

K = 14,01 »

NaCl = { Na = 324 »

mgr. 558 % { Cl = 234 »

CASO XI. — D. S. Raffaele, di anni 47, diabete insipido. La sintomatologia è insorta bruscamente nel 1936. Nel 1940 veniva operato di tiroidectomia avven-  
dono solo vantaggio transitorio, 20 mg. di acetato di desossicorticosterone pro-  
ducono un aumento di peso di Kg. 1,900, mentre la eliminazione di cloruri di-  
minuisce e si innalza NaCl ematico.

| Data | Acetato di<br>desossicor-<br>tosterone<br>mgr. | Diuresi<br>cc. | Cloruri<br>nelle 24 ore | Clo-<br>ruremia | Pressione<br>arteriosa | Peso |
|------|------------------------------------------------|----------------|-------------------------|-----------------|------------------------|------|
| 1940 |                                                |                |                         |                 |                        |      |
| 28-5 | —                                              | 13,200         | 23,74                   | —               | 110/79                 | 55   |
| 29 » | —                                              | 12,800         | 16,64                   | —               | —                      | —    |
| 30 » | —                                              | 12,600         | 17,64                   | —               | —                      | —    |
| 31 » | —                                              | 12,900         | 18,36                   | —               | —                      | —    |
| 1-6  | —                                              | 12,450         | 26,04                   | —               | —                      | —    |
| 2 »  | —                                              | 14,300         | 24,31                   | —               | —                      | —    |
| 3 »  | —                                              | 14,600         | 20,44                   | 3,10            | 110/70                 | 55,2 |
| 4 »  | —                                              | 14,200         | —                       | —               | —                      | —    |
| 5 »  | 20                                             | 13,700         | 20,58                   | —               | —                      | —    |
| 6 »  | 20                                             | 12,400         | 18,48                   | —               | —                      | —    |
| 7 »  | 20                                             | 13,600         | 18,72                   | —               | —                      | —    |
| 8 »  | 20                                             | 12,850         | 11,09                   | —               | —                      | —    |
| 9 »  | 20                                             | 13,800         | 8,88                    | —               | —                      | —    |
| 10 » | —                                              | 14,800         | —                       | 3,60            | 130/80                 | 57,1 |
| 11 » | —                                              | 12,600         | 13,14                   | —               | —                      | —    |
| 12 » | —                                              | —              | 13,8                    | —               | —                      | —    |

Complessivamente abbiamo studiato 11 casi tra cui 2 con diabete insipido. Tralasciando questi ultimi 2 casi, che, presentando un grave disturbo del ricambio idrosalino, si prestano a particolari considerazioni vediamo di analizzare i risultati conseguiti. Il dato più costante e caratteristico è la netta diminuzione della eliminazione urinaria di cloruro di sodio. Per ogni soggetto le urine sono state misurate e dosate nel loro contenuto in NaCl: abbiamo fatto la somma aritmetica dei cloruri eliminati nelle 24 ore durante i 5 giorni del trattamento e nei 5 giorni giorni susseguenti o precedenti. In 8 casi su 9 si è avuto un netto e costante abbassamento dei cloruri eliminati. Solamente in un caso (n. 3) non si è avuta questa differenza. Possiamo perciò affermare la netta azione di risparmio dell'acetato di desossicorticosterone sulla eliminazione del cloruro di sodio.



CASO IV. — N., di anni 22. Degente in clinica per sospetta calcolosi epatica. Il rapporto globuli-plasma diminuisce dopo il trattamento da 5,3-4,5 a 4,5-5,3 e ancora dopo 6 giorni è 4,7-5. I globuli rossi diminuiscono e così pure la percentuale di emoglobina. La diuresi e la eliminazione dei cloruri aumentano dopo sospensione delle iniezioni di ac. di desossicorticosterone. La colesterina varia di poco. Il cloruro di sodio ematico aumenta da mgr. 485 a mgr. 535, mentre il peso e gli altri elettroliti rimangono invariati. La curva glicemica dopo trattamento decorre piatta e con valori più bassi.

*Curva glicemica da carico gr. 1,5 di glucosio per chilo di peso.*

|                       | A digiuno | 1/2 ora | 1 ora | 2 ore | 3 ore | 4 ore |
|-----------------------|-----------|---------|-------|-------|-------|-------|
| Prima del trattamento | 0,75      | 1,21    | 0,96  | 1,03  | 0,96  | 0,71  |
| Dopo il trattamento   | 0,71      | 0,96    | 0,89  | 0,75  | 0,75  | 0,68  |
| Dopo 6 giorni         | 0,64      | 0,96    | 0,75  | 0,64  | 0,57  | 0,64  |

| Data | Acetato di desossicorticosterone mgr. | Gl. r. | Hb | Diuresi | Cloruri nelle 24 ore | Peso | Globuli plasma | Pressione arteriosa |
|------|---------------------------------------|--------|----|---------|----------------------|------|----------------|---------------------|
| 1940 |                                       |        | %  | cc.     |                      |      |                |                     |
| 20-2 | —                                     | 4,5    | 85 | 1020    | 8,30                 | 69,7 | 5,3/4,5        | —                   |
| 21 » | 50                                    | —      | —  | 1050    | 10,71                | —    | —              | —                   |
| 22 » | 50                                    | —      | —  | 1000    | 8,90                 | —    | —              | —                   |
| 23 » | 50                                    | —      | —  | 1660    | 10,06                | —    | —              | —                   |
| 24 » | 50                                    | —      | —  | 1200    | 7,80                 | —    | —              | —                   |
| 25 » | 50                                    | —      | —  | 1600    | 11,06                | —    | —              | —                   |
| 26 » | —                                     | 4      | 80 | 1700    | 10,71                | 69,6 | 4,5/5,3        | —                   |
| 27 » | —                                     | —      | —  | 1740    | 12,25                | —    | —              | —                   |
| 28 » | —                                     | —      | —  | 1500    | 12,45                | —    | —              | —                   |
| 1-3  | —                                     | —      | —  | 1400    | 10,36                | —    | —              | —                   |
| 2 »  | —                                     | —      | —  | 1350    | 11,5                 | —    | —              | —                   |
| 3 »  | —                                     | 4,4    | 84 | 1250    | 11                   | 69,6 | 4,7/5,1        | —                   |
| 4 »  | —                                     | —      | —  | 1250    | 11                   | —    | —              | —                   |

|            |                      |            |                      |
|------------|----------------------|------------|----------------------|
| 20-2-40    | Ca = 10 mgr. ‰       | 26-2-40    | Ca = 9,45 mgr. ‰     |
|            | Ph = 4,3 »           |            | Ph = 4,6 »           |
|            | K = 18,6 »           |            | K = 19 »             |
| NaCl =     | { Na = 280 »         | NaCl =     | { Na = 315 »         |
| mgr. 485 ‰ | { Cl = 205 »         | mgr. 535 ‰ | { Cl = 220 »         |
|            | Colest. = gr. 1,20 ‰ |            | Colest. = gr. 1,30 ‰ |

|            |                      |
|------------|----------------------|
| 3-3-40     | Ca = 10,2 mgr. ‰     |
|            | Ph = 4,5 »           |
|            | K = 19,3 »           |
| NaCl =     | { Na = 300 »         |
| mgr. 515 ‰ | { Cl = 215 »         |
|            | Colest. = gr. 0,94 ‰ |

CASO V. — L. B., di anni 35. Ulcera duodenale. Dal 21 al 25 si iniettano ogni giorno 50 mgr. di per corten. I globuli rossi, il rapporto globuli-plasma diminuiscono. Il peso aumenta da 67 a 69 kg. per poi ritornare dopo giorni a kg. 66,700. V'è una relativa ritenzione di acqua di cloruro di sodio; il sodio ematico aumenta e la colesterina aumenta mentre il Ca, K, Ph, Cl rimangono pressochè normali. La curva glicemica da carico non dà variazioni notevoli dopo il trattamento. La pressione arteriosa sale da 125-85 a 145-95.

*Curva glicemica da carico gr. 1,5 per chilo di peso.*

|                       | A digiuno | 1/2 ora | 1 ora | 2 ore | 3 ore | 4 ore |
|-----------------------|-----------|---------|-------|-------|-------|-------|
| Prima del trattamento | 0,78      | 1,39    | 1,14  | 1,21  | 0,67  | 0,55  |
| Dopo il trattamento   | 0,75      | 1,45    | 1,30  | 0,85  | 0,71  | 0,61  |
| Dopo 5 giorni         | 0,75      | 1       | 0,96  | 1,07  | 0,80  | 0,33  |

| Data | Acetato di desossicorticosterone mgr. | Gl. r. | Hb % | Diuresi cc. | Cloruri nelle 24 ore | Peso | Globuli plasma | Pressione arteriosa |
|------|---------------------------------------|--------|------|-------------|----------------------|------|----------------|---------------------|
| 1940 |                                       |        |      |             |                      |      |                |                     |
| 20-2 | —                                     | 4.45   | 72   | 1530        | 15,14                | 67   | 4,80 5,2       | 125/95              |
| 21 » | 50                                    | —      | —    | 950         | 10,85                | —    | —              | —                   |
| 22 » | 50                                    | —      | —    | 1670        | 11,69                | —    | —              | —                   |
| 23 » | 50                                    | —      | —    | 1450        | 12,32                | —    | —              | —                   |
| 24 » | 50                                    | —      | —    | 1050        | 7,98                 | —    | —              | —                   |
| 25 » | 50                                    | —      | —    | 820         | 6,80                 | —    | —              | —                   |
| 26 » | —                                     | 4.08   | 70   | 1450        | 11,95                | 69   | 9,2/5,8        | 145/95              |
| 27 » | —                                     | —      | —    | 2050        | 16,81                | —    | —              | —                   |
| 28 » | —                                     | —      | —    | 1530        | 11,32                | —    | —              | —                   |
| 1-3  | —                                     | —      | —    | 1400        | 10,64                | —    | —              | —                   |
| 2 »  | —                                     | 3.9    | 80   | 1200        | —                    | 66,7 | 4,4/5,6        | 140/90              |
| 3 »  | —                                     | —      | —    | 1150        | 10                   | —    | —              | —                   |

|                         |                      |                         |                      |
|-------------------------|----------------------|-------------------------|----------------------|
| 20-2-40                 | Ca = 9,6 mgr. ‰      | 26-2-40                 | Ca = 9,3 mgr. ‰      |
|                         | Ph = 3,3 »           |                         | Ph = 3,6 »           |
|                         | K = 18,51 »          |                         | K = 19,2 »           |
| NaCl = { Na = 305 »     |                      | NaCl = { Na = 340 »     |                      |
| mgr. 521 ‰ { Ci = 216 » |                      | mgr. 548 ‰ { Cl = 218 » |                      |
|                         | Colest. = gr. 1,27 ‰ |                         | Colest. = gr. 1,68 ‰ |

|                         |                      |
|-------------------------|----------------------|
| 2-3-40                  | Ca = 9,9 mgr. ‰      |
|                         | Ph = 4 »             |
|                         | K = 20 »             |
| NaCl = { Na = 328 »     |                      |
| mgr. 558 ‰ { Cl = 230 » |                      |
|                         | Colest. = gr. 1,05 ‰ |

CASO VI. — G. A., anni 60, anemia achilica. I dati di maggior interesse riguardano l'aumento di peso che in 4 giorni è salito da 47,6 a 50,2, la forte diminuzione del rapporto globuli-plasma e la forte ritenzione di cloro di sodio (da gr. 20,69 a gr. 55,71). Anche il Na ed il Cl ematico aumentano, e così pure la pressione che da 110-70 sale a 135-90. La eliminazione di urea e la diuresi non appaiono influenzate.

| Data | Acetato di<br>desossicortico-<br>sterone | Gl.<br>r. | Hb | Diuresi | Cloruro      | Urea         | Peso | Globuli<br>plasma |
|------|------------------------------------------|-----------|----|---------|--------------|--------------|------|-------------------|
| 1940 | mgr.                                     |           | %  | cc.     | nelle 24 ore | nelle 24 ore |      |                   |
| 1-12 | —                                        | 3,64      | 70 | —       | —            | —            | 47,6 | 40/60             |
| 2 »  | 20                                       | —         | —  | 1900    | 6,46         | 12,16        | 47,6 | —                 |
| 3 »  | 20                                       | —         | —  | 1100    | 7,81         | 13,87        | 48   | —                 |
| 4 »  | 20                                       | —         | —  | 1500    | 4,50         | 20,69        | 48,8 | —                 |
| 5 »  | 20                                       | —         | —  | 1600    | 13,42        | 20,48        | 50   | —                 |
| 6 »  | —                                        | 3,33      | 60 | —       | —            | —            | 50,2 | 27 63             |
| 7 »  | —                                        | —         | —  | 1650    | 12,21        | 11,55        | —    | —                 |
| 8 »  | —                                        | —         | —  | 1750    | 15,22        | 15,57        | 50,3 | —                 |
| 9 »  | —                                        | —         | —  | 1600    | 13,76        | 14,24        | 50,3 | —                 |
| 10 » | —                                        | 3,5       | —  | 1600    | 13,92        | 10,68        | 49,8 | 35/65             |

|                             |                       |                           |                       |
|-----------------------------|-----------------------|---------------------------|-----------------------|
| 2-12-40                     | Ca = 8,2 mgr. ‰       | 7-12-40                   | Ca = 8,6 mgr. ‰       |
|                             | Ph = 4,3 »            |                           | Ph = 2,20 »           |
|                             | K = 20,2 »            |                           | K = — »               |
| NaCl = { Na = 323 »         |                       | NaCl = { Na = 336 »       |                       |
| mgr. 628,5 ‰ { Cl = 305,5 » |                       | mgr. 662 ‰ { Cl = 327,1 » |                       |
|                             | Coolest. = gr. 1,67 ‰ |                           | Coolest. = gr. 1,82 ‰ |

|                         |                       |
|-------------------------|-----------------------|
| 10-12-40                | Ca = 9,6 mgr. ‰       |
|                         | Ph = 3,20 »           |
|                         | K = 16,18 »           |
| NaCl = { Na = 351 »     |                       |
| mgr. 571 ‰ { Cl = 220 » |                       |
|                         | Coolest. = gr. 1,60 ‰ |

CASO VII. — M. C. Epatosplenomegalia con ittero. In questo caso non vi sono state variazioni nè di peso nè di pressione, nè nella escrezione di cloruro di sodio o variazioni nella diuresi. Anzi il Na e specie il Cl appaiono diminuti dopo trattamento con acetato di desossicorticoesterone.

| Data | Acetato di<br>desossicortico-<br>sterone | Gl.<br>r. | Hb | Diuresi | Cloruro      | Urea         | Peso | Globuli |
|------|------------------------------------------|-----------|----|---------|--------------|--------------|------|---------|
| 1940 | mgr.                                     |           | %  | cc.     | nelle 24 ore | nelle 24 ore |      | plasma  |
| 1-12 | —                                        | 5.02      | 85 | 1600    | 14,24        | 16,96        | 67   | 36/64   |
| 2 »  | 20                                       | —         | —  | 1200    | 17,04        | 15,36        | 67,3 | —       |
| 3 »  | 20                                       | —         | —  | 1200    | 10,44        | 14,60        | 67,3 | —       |
| 4 »  | 20                                       | —         | —  | 1200    | 10,64        | 14,16        | 67,1 | —       |
| 5 »  | 20                                       | —         | —  | 1000    | 9,1          | 13,57        | 66,9 | —       |
| 6 »  | 20                                       | —         | —  | 1000    | 13,3         | 10,24        | 66,7 | —       |
| 7 »  | —                                        | 4.9       | 85 | 1100    | 17,49        | 11,96        | 66,8 | 34/66   |
| 8 »  | —                                        | —         | —  | 1200    | 12,24        | 16,90        | 66,2 | —       |
| 9 »  | —                                        | —         | —  | 1350    | 11,07        | 17,28        | 66   | —       |
| 10 » | —                                        | —         | —  | 1200    | 13,56        | 21,48        | 66   | —       |
| 11 » | —                                        | 5.3       | 90 | 1200    | 18           | 15,36        | 66,1 | 44/56   |

|              |                 |              |                 |
|--------------|-----------------|--------------|-----------------|
| 2-12-40      | Ca = 9,2 mgr. ‰ | 7-12-40      | Ca = 8,8 mgr. ‰ |
|              | Ph = 3,56 »     |              | Ph = 3 »        |
|              | K = 23,64 »     |              | K = — »         |
| NaCl =       | { Na = 325,5 »  | NaCl =       | { Na = 320 »    |
| mgr. 626,8 ‰ | { Cl = 301,3 »  | mgr. 576,9 ‰ | { Cl = 256,9 »  |

|              |                 |
|--------------|-----------------|
| 11-12-40     | Ca = 8,6 mgr. ‰ |
|              | Ph = 2,85 »     |
|              | K = — »         |
| NaCl =       | { Na = 335 »    |
| mgr. 537,5 ‰ | { Cl = 202,5 »  |

La urea eliminata nelle 24 ore nei pochi casi in cui l'abbiamo dosata si è trovata in 3 diminuita mentre in 1 aumentata.

Decorrente in modo analogo alla ritenzione dei sali si ha un aumento del rapporto plasma-globuli e diminuzione della quantità giornaliera di urine. La quale però non è mai molto diminuita anzi su 9 casi in 3 la diminuzione è di entità trascurabile.

L'aumento della idremia e la ritenzione dell'acqua ha determinato in modo costante abbassamento del numero dei globuli rossi, della emoglobina ed aumento del peso. Il quale in qualche caso è aumentato in soli 5 giorni di 2-3 Kg. (n. 4, n. 6, n. 8, n. 10); ciò è anche confermato dalla osservazione di altri AA. [43] i quali hanno constatato anche la produzione di edemi senza però segni di deficienza circolatoria. Personalmente tutti i casi sono stati sempre accuratamente esaminati se comparissero anche lievi edemi. Nonostante la alta posologia in qualche caso usata (in 3 casi 50 mmgr. *pro die*) non ho mai potuto osservare tumefazioni edemigene, come sono state descritte ormai da molti nella cura della malattia di Addison con acetato di desossicorticosterone [43, 44, 45, 46]. Ma è certo che in questi casi la contemporanea somministrazione di cloruro di sodio accentua le condizioni per la produzione di edemi.

In tutti i casi la sospensione del farmaco ha sempre riportato i dati del valore ematocrito alla norma mentre aumentava la eliminazione dei cloruri e dell'acqua: il peso che rapidamente era cresciuto con uguale rapidità ritornava ai valori di partenza nello spazio di 5-8 giorni; solo alcune volte rimaneva aumentato.

Lo studio sistematico degli elettroliti ci ha dato un lieve aumento del sodio e del cloro ematico. In genere l'aumento del sodio è stato più spiccato di quello del cloro, solo in un caso (n. 7) non si è avuto un apprezzabile variazione nè del sodio nè del cloro. Non sono state apprezzate invece nette variazioni del calcio del potassio e del fosforo ematico; nemmeno la potassiemia ha mostrato risentire la influenza del desossicorticosterone ove si eccettui una lieve tendenza alla diminuzione.

La frazione ematica che invece ha subito in modo pressochè costante un aumento è stata la colesterina.

È noto infatti come la corteccia surrenale abbia un ruolo di primo piano nel complesso metabolismo della colesterina. Anche se ora non si ammette come hanno voluto alcuni AA. la genesi surrenalica della colesterina [47] è ormai confermato da ricerche recenti, sebbene con risultati spesso contrastanti, l'azione dell'ormone corticale sul ricambio della colesterina [48, 49, 50, 51]. MARAÑON trovò negli Addison valori bassi

di colesterina. Sebbene questo dato non sia confermato, chè THADDEA ad es. trovò valori normali o a volte anche aumentati, è da ritenere, anche per la esperienza della nostra Scuola, una caratteristica ipocolesterinemia nella malattia di Addison. Clinicamente è accertato altresì il beneficio che ritraggono gli Addison da una alimentazione ricca di colesterina.

In tutti i nostri casi i valori della colesterina sono aumentati dopo trattamento e l'aumento ancor si può constatare dopo 5-6 giorni dalla sospensione del medicamento. Uguali risultati sono stati ottenuti per quel che riguarda la colesterina da HENI [43] e BARBAROSSA [52] il quale conclude perfino per una dipendenza dell'aumento della colesterina a seconda delle dosi di ormone usate.

Un altro effetto provocato dal desossicorticosterone è l'aumento della pressione. Questo potrebbe essere dovuto all'accresciuto volume ematico, nello stesso modo che nel morbo di Addison si interpreta l'abbassamento della pressione come dipendente da un ispessimento della massa sanguigna. Nei nostri casi l'aumento è sempre stato modico ed in due casi (n. 3, n. 6) assente. Il parallelismo tra aumento di pressione ed aumento del volume liquido del sangue è anche confermato dal fatto che la contemporanea somministrazione di cloruro di sodio accentuando l'aumento della massa ematica produce un aumento più spiccato della pressione. Il che è accaduto in molti casi di Addison in cui la terapia con desossicorticosterone ha determinato pressione sistolica di 180 e diastolica sopra 100, senza che in nessuno di questi casi vi fosse ragione da credere che esistesse una ipertensione prima dello sviluppo della malattia di Addison [53]. L'aumento di pressione deve essere considerato ed apprezzato nel suo giusto valore clinico anche per la possibilità dell'instaurarsi di sintomi di *deficit* circolatorio.

In 3 casi ho poi voluto vedere l'azione che poteva avere in soggetti sani, l'acetato di desossicorticosterone sul livello glicemico. È noto come BRITTON e SILVETTE [30] considerino l'alterazione del metabolismo degli zuccheri come la causa prima dello insorgere della sindrome da iposurrenalismo. Ma sulla efficacia del desossicorticosterone sul metabolismo le opinioni non sono concordi.

FERREBEE e coll. [44] non trovarono variazioni del livello glicemico nel trattamento dell'Addison con desossicorticosterone. Le esperienze di THOMSON, RJEARSON ecc. [53] confermano tale opinione sicchè tra tutti gli ormoni corticali finora studiati, il desossicorticosterone ha probabilmente il minimo effetto sul ricambio degli idrati di carbonio. Ad uguale conclusione giungono LONG e coll. [54] lavorando in animali parzialmente pancreatectomizzati e quindi molto sensibili ad ogni sostanza dia-

betogena, in contrasto al corticosterone il quale possiede una sicura azione iperglicemizzante analoga a quella degli estratti di corteccia surrenale.

A conclusioni opposte arrivano BRITTON e COREY [55] che in animali surrenectomizzati trovarono un alto livello di glicogeno epatico e muscolare dopo uso di desossicorticosterone. Anche THORN e coll. [56] dimostrano che il desossicorticosterone riequilibra il metabolismo degli zuccheri in animali surrenectomizzati.

Per quel che riguarda i risultati da me ottenuti, sia il livello iniziale glicemico che il decorso della curva da carico non hanno dimostrato di esser stati in uomini sani minimamente influenzati dalle alte dosi di acetato di desossicorticosterone. Anzi in due casi i valori glicemici sono stati più bassi dopo il trattamento. A parte i risultati sperimentali contrastanti, per quel che riguarda l'uomo anche per i dati riportati da altri AA. [43, 44, 45], possiamo finora affermare che il desossicorticosterone influenza molto poco il ricambio dei carboidrati e nei malati di Addison e nei sani.

In ultimo abbiamo voluto vedere l'effetto della somministrazione di acetato di desossicorticosterone in due soggetti affetti da diabete insipido. In questi malati si crede esistano delle sostanze ormonali diuretiche che sarebbero secrete secondo alcuni dalle glandole surrenali: si sa infatti che la glicosuria, provocata dalla puntura del quarto ventricolo manca negli animali decapsulati. Numerosi dati clinici e sperimentali parlano in favore del ruolo che gioca il surrene nella patogenesi del diabete insipido: si sono avuti dati in cui una poliuria abbondante (26 litri) scomparve quando iniziarono i segni di insufficienza surrenale [57]. Si è venuto accumulando in questi ultimi anni una mole enorme di lavori sperimentali e di osservazioni cliniche che tutti parlano per la importanza di una iperfunzione surrenale nella patogenesi del diabete insipido. SALMON ne ha fatto recentemente una rivista sintetica [58]. Alcuni [61] hanno veduto una analogia funzionale fra ipofisi e surrene. Le capsule surrenali si compongono infatti di due parti ben distinte dal lato embriologico ed anatomico ed a cui sono assegnate funzioni completamente differenti e spesso antagoniste. Analogia di azione esiste tra ipofisi anteriore e corteccia surrenale aventi ambedue influenza nella morfogenesi e sullo sviluppo sessuale, mentre la ipofisi posteriore insieme con la midolla surrenale ha funzioni regolatrici del tono neuromuscolare dei vasi e dell'utero. Esisterebbe perciò un antagonismo fra corteccia surrenale ed ipofisi posteriore. A tal proposito se si raffronta la fenomenologia idrosalina del diabete insipido con quella della insufficienza surrenale si vede che, mentre negli Addison esiste un rallentamento del metabolismo idrico e clorurico (oliguria e ipocloremia, che molto migliora con la somministrazione di cloruro di sodio)

nel diabete insipido di origine tubero-ipofisario si ha una mobilitazione eccessiva dei cloruri e dell'acqua con ipercloremia, mentre la poliuria si accentuerebbe con la somministrazione di estratti corticosurrenali. Ma le cose non sono così semplici perchè infatti sono stati descritti, spesso Addison con poliuria invece che oliguria e diabete insipidi con ipocloremia, mentre d'altra parte sulla azione attivante la diuresi da parte degli ormoni corticosurrenali non vi è nessun accordo. Se la ipotesi di un antagonismo fisiologico tra ipofisi posteriore e corteccia surrenale è suffragato anche da recenti esperienze [60, 61] essa presenta ancora molte incertezze.

Per quel che riguarda i nostri due casi di diabete insipido osservando le tabelle possiamo concludere che in tutti e due il desossicorticosterone ha determinato una netta ritenzione di cloruro di sodio con aumento della cloruremia. Per quel che riguarda la eliminazione dell'acqua il primo durante cinque giorni di trattamento ha eliminato 6700 cc. meno che nei 5 giorni precedenti, mentre il 2° caso ha eliminato 2400 cc. in più. I due dati son contrastanti. E certo che da queste uniche osservazioni non si può trarre alcuna certa conclusione. Ma sicuro è che il desossicorticosterone non ha agito aggravando lo stato di diabete insipido poichè in uno si è avuto una diminuzione delle diuresi ed in ambedue un notevole miglioramento delle condizioni generali ed un aumento di peso. D'altra parte l'azione esplicata dal farmaco nei soggetti sani è stata di netto risparmio sul ricambio dell'acqua e del cloruro di sodio, con l'aumento del volume plasmatico, di NaCl ematico e del peso corporeo.

I nostri risultati sono perciò contrari alla opinione di una azione diuretica dell'ormone corticosurrenale o per essere più precisi dell'acetato di desossicorticosterone. Del resto anche THORN e coll. [58] in cani ed uomini normali hanno trovato dopo iniezione endovenosa di cortina una diminuzione della eliminazione dell'acqua e del cloruro di sodio.

Alcune considerazioni pratiche possiamo trarre. In primo luogo sulla assoluta innocuità dell'acetato di desossicorticosterone anche se somministrato in dosi giornaliere fortissime (50 mgr.). In soggetti sani non ho mai notato eccessivo aumento di pressione o la comparsa di edemi come è accaduto di dover constatare in malati di Addison o in malattia di Simmond [43, 45].

Anzi tutti i soggetti insieme con un aumento di peso ne hanno avuto un miglioramento notevole delle forze e delle loro condizioni generali. Certo è che data l'azione ipertensiva di questa sostanza non è consigliabile somministrarla in soggetti con ipertensione arteriosa, abito pletorico ed in stati idremici.



Sarà invece consigliabile usarla negli stati ipocloremici, nelle forme di uremia cloropenica insieme con la somministrazione di cloruro di sodio.

Così per la azione idremica e di ritenzione acquosa potrà usarsi nelle forme di diarrea grave, nelle ustioni, nel colera ed in tutte le forme di essicosi. Insieme con HENI la consigliamo anche nei gravi disturbi alimentari dei bambini con forte perdita di peso, e nelle intossicazioni alimentari, agevolando con la ritenzione di NaCl l'azione protettiva cellulare del cloruro di sodio.

Un'altra indicazione nell'uso dell'acetato di desossicorticosterone è data dalle infezioni acute con ipotensione per la azione esercitata sulla pressione, sul ricambio idrosalino e nell'aumento della colesterinemia. PENDE già da molto tempo consiglia gli estratti di corteccia surrenali nelle infezioni gravi ed in clinica da anni ne facciamo un largo uso con ottimi risultati. Recenti ricerche [62] parlano però per una mancanza della azione protettiva del desossicorticosterone contro la tossicità del vaccino tifoideo in ratti adrenalectomizzati a differenza degli estratti corticali. ETTLESON [62] crede perciò che la funzione della corteccia surrenale nel mantenere la normale resistenza organica sia esercitata da un altro ormone che differisce dal desossicorticosterone.

A conclusione di questo lavoro diremo che appare chiara l'azione dell'acetato di desossicorticosterone sul ricambio acquoso e salino: diminuzione della quantità di acqua e del cloruro di sodio eliminato con le urine, aumento del sodio ematico ed anche del cloro, aumentata idremia.

All'inizio di questa nota ci siamo soffermati per riportare le idee oggi dominanti in tema di fisiologia della corteccia surrenale. Possiamo noi dire di aver portato un piccolo contributo alla validità dell'una o dell'altra ipotesi per quel che concerne l'azione primaria dell'ormone corticale? Noi possiamo solo concludere che l'acetato di desossicorticosterone ha una decisa influenza nella distribuzione ed eliminazione degli ioni NaCl e dell'acqua. Dato poi il numero delle diverse sostanze ormai sicuramente isolate dalla corteccia, diviene evidente che essa ha più di una funzione e che gli ormoni che intervengono attivamente sul ricambio idrosalino molto probabilmente non sono gli stessi che agiscono ad es. sul metabolismo dei carboidrati.

*(Pervenuto in Redazione  
il 2 maggio 1941-XX)*

RIASSUNTO. — L'A. dopo aver accennato alle ipotesi di lavoro sulla azione dell'ormone corticale riporta i risultati ottenuti col trattamento di 11 uomini (tra cui 2 con diabete insipido), con acetato di desossicorticosterone. Si sono ricercate

le variazioni della eliminazione urinaria dell'acqua, del cloruro di sodio, dell'urea, della calcemia, della potassiemia, della cloremia; della fosforemia, della sodiemia, della colesterinemia, della curva glicemica, del rapporto plasma-globuli, della emoglobina, dei globuli rossi, del peso e della pressione arteriosa. Le ricerche sono state eseguite prima, appena dopo, e 5 giorni dalla fine del trattamento.

Si è constatato una ritenzione di NaCl con l'aumento discreto del sodio e cloro ematico; diminuzione della quantità di urina; aumento del rapporto plasma-globuli, della pressione arteriosa, del peso e della colesterinemia. Nessuna variazione della curva glicemica e del fosforo; in qualche caso tendenza alla diminuzione della potassiemia. Nei due casi con diabete insipido si discutono i rapporti tra ipofisi posteriore e corteccia surrenale.

Si fanno alcune considerazioni di ordine terapeutico e clinico sull'uso dell'acetato di desossicorticosterone.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] LEVY SIMPSON S., « Lancet », 2, 557, 1938.
- [2] THORN G. W., ENGEL L. L. and EISEMBERG H., « Journ. of. Exp. Med. », 68, 161, 1938.
- [3] — « Endocrinology », 25, 39, 1939.
- [4] THORN G. W., HOWARD R. P., EMERSON, KENDALL jr., « Journ. of Clin. Invest », 18, 449, 1939.
- [5] LOEB R. F., *Adrenal insufficiency*, « Bull. New York Ac. Med. », 16, 347, 1940.
- [6] KUIZENZA M. H., NELSON J. W., CARTLAND G. F., « Am. Journ. Phys. », 130, 298, 1940.
- [7] FERREBEE I. W., RAGAN C., ATCHLEY D. W., LOEB R. F., « J.A.M.A. », 113, 1725, 1939.
- [8] E. P. MC CULLAGH and E. I. RYAN, « Central. Soc. for Clin. Research », 3 nov. 1939.
- [9] E. A. FREUZWENDELICH V. dem BORNE e E. LOPEZ CARDOSO, « Neetterland Tydschrift v. Geneeskunde », 84, 231, 1940.
- [10] G. W. THORN and W. H. FIROR, « I.A.M.A. », 114, 2517, 1940.
- [11] THADDEA, « Klin. Woch. », n. 7, vol. I, pag. 147, 1940.
- [12] BUTTURINI, « Giorn. di Clin. Med. », 30 aprile 1941.
- [13] PFIFFNER I. I. and SWINGLE W. W., « An. Rec. », 44, 225, 1929.
- [14] SWINGLE W. W. and PFIFFNER I. I., « Scienze », 72, 75, 1930.

- [15] HARTMANN F. A., McARTHUR C. G., HARTMANN W. E., « Proc. Soc. Biol. e Exp. Biol. », 25, 69, 1927.
- [16] ROGOFF I. A. and STEWART C. D., « Science », 66, 327, 1927.
- [17] THOMPSON W. P., THOMPSON P. K., THAYLOR S. G., « Centr. Soc. for Clin. Research », seduta 3 nov. 1939.
- [18] MASON H. L., LYERS C. S. and. KENDALL E. C., « J. Biol. Chem. », 116, 267, 1936.
- [19] STEIGER M., REICHSTEIN T., « Helv. Chim. Acta », 20, 1164, 1937.
- [20] REICHSTEIN T. und von EUW J., « Helv. Chim. Acta », 21, 1197, 1938.
- [21] BEALL e REICHSTEIN, « Biochem. J. », 32, 1957, 1938.
- [22] KENDALL G. C., « Adrenal cortex. Arch. of Path. », 32, 474, 1941.
- [23] PENDE N., *Endocrinologia*, Vallardi ed., 1914-1938.
- [24] VERZAR F., *Die Funktion der Nebennierenrinde*, Basel, Benno Schwabe ed., 1939.
- [25] SWINGLE W. W., PARKINS W. M. and TAYLOR A. R., « Am. J. Physiol. », 116, 430, 1936.
- [26] BRUCE H. M. and WIEN R., « J. Physiol. », 98, 375, 1940.
- [27] NELSON D., « Am. J. Physiol. », 129, 1429, 1940.
- [28] OCHOA S. and ROSSITER R. J., « J. Physiol. », 97, 1 P, 1939-1940.
- [29] RUNNSTROM J., SPERBER E. and BARANY E., « Nature-London », 145, 106, 1940.
- [30] BRITTON S. W. and SILVETTE H., « Am. J. Physiol. », 99, 115, 1931.
- [31] — « Am. J. Physiol. », 100, 693, 1932.
- [32] — « Am. J. Physiol. », 107, 190, 1934.
- [33] — « Am. J. Physiol. », 116, 15, 1936.
- [34] — « Am. J. Physiol. », 118, 21, 1937.
- [35] BRITTON S. W., SILVETTE H. and KLINE R., « Am. J. Physiol. », 122, 446, 1938.
- [36] LOEB R. F., « J.A.M.A. », 194, 2177, 1935.
- [37] HANOP G. A., SOFFER J., NICHOLSON W. M., STRAUSS M. B., « J. Exp. Med. », 61, 839, 1935.
- [38] ALLERS W. D., « Proc. Staff. Med. Mayo Clin. », 10, 406, 1935.
- [39] ALLERS W. D., NELSON H. W. and. KENDALL E., « Proc. Staff. Mayo Clin. », 11, 283, 1936.
- [40] HARTMAN, LEWIS, TOBY, « Science », 86, 128, 1937.
- [41] — « Endocrinology », 22, 207, 1938.
- [42] THORN, « Endocrinology », 21, 202, 1937.

- [43] HENI F., « Klin. Woch. », 1952, 1939.
- [44] FERREBEE J. W., RAGAN C., ATCHLEY D. W., LOEB R. F., « J.A.M.A. », 113, 1725, 1939.
- [45] PENTSCHEW, « Klin. Wschr. », 11, 1570, 1939.
- [46] SOFFER L. J., ENGLE F. I. and OPPENHEIMER B. S., « J.A.M.A. », 115, 1860, 1940.
- [47] CHAUFFARD, GRIGAUT, LAROCHE, « C. Rendu-J. de Biol. », 7, 1911.
- [48] MARAÑON, « Presse Med. », p. 974, 30 giugno 1937.
- [49] THADDEA, *Die Nebennierenrinde*, Leipzig, 1930.
- [50] BERNHARD e SIMPSON, « Klin. Woch. », 2069, 1932.
- [51] MEDVEI, « Zeit. Klin. Med. », 58, 128, 1933.
- [52] BARBAROSSA C., « Gazzetta Ist. di Med. e Chir. », n. 7-8, 1941.
- [53] THOMSON, RYNEARSON, citate da CORDON E. S., « J.A.M.A. », vol. 114, pp. 2549, 1940.
- [54] LONG C. N. H., KATZIN B. and FRY E. G., « Endocrinology », 26, 309, 1940.
- [55] BRITTON S. W. and COREY E. L., « Proc. Am. Physiol. Soc. », pp. 20, 1940.
- [56] THORN G. W., KOEPF Q. F., KUHLMANN D., OLSEN E. F., « Tr. Proc. Am. Physiol. Soc. », pp. 184, 1940.
- [57] MANCA, « Policlinico - Sez. Med. », n. 26, 1935.
- [58] SALMON A., « Arch. de Neurologie », n. 2, 120, 1940.
- [59] THORN G., GROLLMANN A., ENGEL L. L., « Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. », 36, 361, 1937.
- [60] SILVETTE M. e BRITTON S. W., « Am. Journ. of Physiol. », vol. 123, pp. 630, 1939.
- [61] ADDARIO F., SCARLIERI F., « Atti della Soc. Med. Chir. a Padova », n. 4, pp. 321, 1939.
- [62] ETTLESON L. N., « Endocrinology-Advances abstracts », vol. 16, pp. 728, 1940.
- [63] VERZAR F. and LASZT L., « Enzymologia », 3, 16, 1937.

98049

347053

