

Molte B.73/ 118
10h.

L. TRAVIA, docente

Dall'Istituto di Clinica Medica Generale e Terapia Medica dell'Università di Roma.

Direttore: Prof. C. Frugoni.

85
33



La moderna terapia del diabete

Estratto da «CLINICA NUOVA»

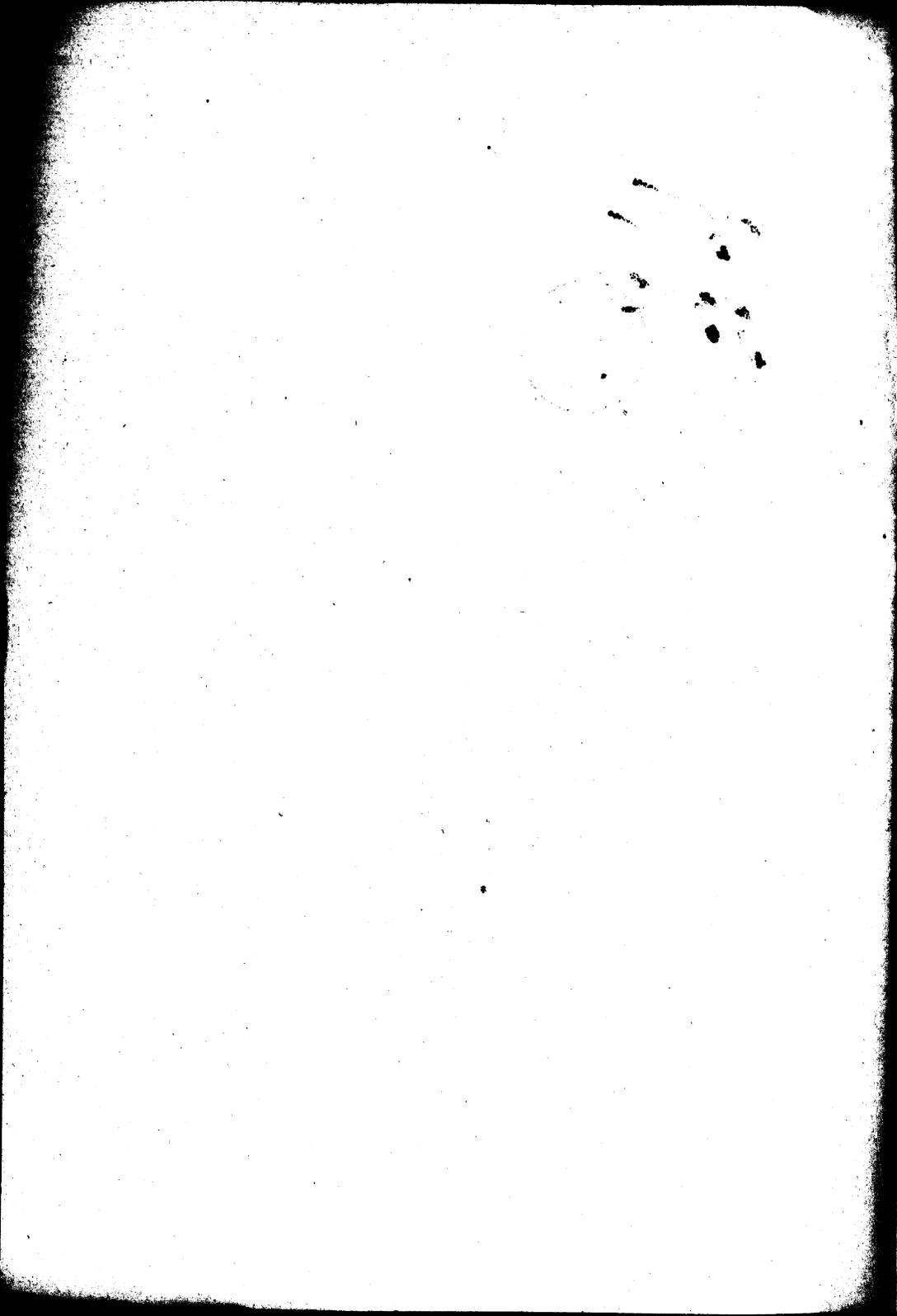
Gennaio-Febbraio 1947 A. III - N. 1-2

«CLINICA NUOVA»

RASSEGNA DEL PROGRESSO MEDICO INTERNAZIONALE

DIREZIONE, REDAZIONE, AMMINISTRAZIONE

ROMA - VIALE XXI APRILE, 13 - TEL. 82458

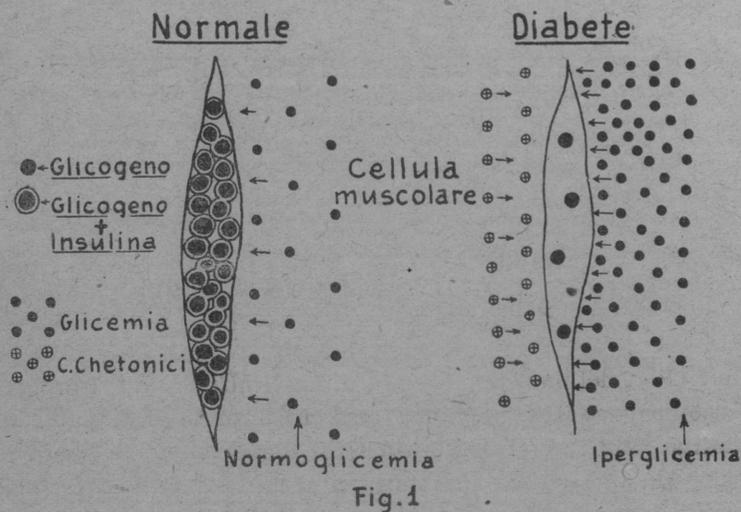


LA TERAPIA del diabete ha seguito, negli ultimi anni, i progressi che hanno accompagnato le sempre crescenti conoscenze sulla essenza della malattia. Superato il concetto che al diabetico si dovessero togliere dalla dieta i glicidi, si sono affermati, in seguito, due principi fondamentali di cui il primo prevede il cosiddetto carico di glicidi fino a tolleranza. Il diabetico, cioè, andrebbe alimentato con glicidi fino a che non intervenga una glicosuria e, secondo gli schemi di Umber (1) sull'alimentazione del diabetico, la quantità di glicidi somministrata non dovrebbe superare la metà o i due terzi del valore glicidico di tolleranza. Gli studi ulteriori, però, hanno fatto perdere ben presto molto valore al sintomo glicosuria e perchè la glicosuria non è per nulla in rapporto con la quantità di glicidi ingeriti [Brentano (2)] e perchè, come oggi si deve tendere ad ammettere, il fenomeno della soglia renale non è esclusivamente dipendente da fattori di massa. Il sangue, cioè, non trattiene i glicidi fino a una determinata concentrazione, liberandosene poi, per ogni ulteriore eccessivo accumulo, attraverso le urine, ma deve essere oggi ritenuto che la soglia renale, per il glucosio almeno, rappresenti un aspetto dell'attività metabolica del tessuto renale. Senza entrare in taluni dettagli di questo problema per il quale si rimanda ad altro lavoro [Travia (3)] si ricorderà solo che nel determinismo della soglia renale per il glucosio entrano a far parte per lo meno i seguenti meccanismi:

- 1) attività fosforilante del tessuto renale;
- 2) attività riassorbente delle cellule del tubulo renale;
- 3) velocità di transito attraverso il tessuto renale.

Eliminato, così, il concetto della tolleranza dei glicidi e diminuito notevolmente il significato della soglia renale, è stato preso in considerazione un altro fattore metabolico e cioè la capacità dell'organismo del diabetico a ricostituire le sue riserve di glicogeno.

La differenza nell'attività glicogenetica del muscolo dell'individuo sano rispetto al diabetico è schematicamente rappresentata dal Brentano (l.c.) nella figura I.



Secondo tale schema, dunque, la diminuzione dell'insulina, accompagnandosi con una perdita di glicogeno muscolare, può solo essere compensata attraverso una iperglicemia la quale, quindi, potrebbe, entro determinati limiti almeno, essere considerata come un fenomeno di difesa e di protezione dell'organismo di fronte all'aumentato fabbisogno del muscolo in glicidi. Secondo la espressione del Brentano: « Je weniger Insulin vorhanden, um so höher muss der Zuckerspiegel werden damit gerade wieder eine Glykogenbildung möglich ist ».

IL REGIME DIETETICO

Così impostato il problema del diabete e tenuto conto che, secondo il Brentano (4) « mentre per la patogenesi del diabete prima si riconosceva esclusivamente l'influenza del pancreas e del fegato, oggi è per noi la muscolatura scheletrica quella che rappresenta il nucleo delle alterazioni del ricambio diabetico », si è dovuta modificare la terapia dietetica. Si è passati, così, al concetto del bilancio glicidico del diabetico, intendendosi con tale espressione che si deve cercare di determinare la più grande differenza possibile tra la quantità di glicidi ingeriti e di glicidi eliminati attraverso le urine, ritenendosi in tal caso che la glicosuria possa essere dannosa solo quando porti ad un bilancio negativo. Con il bilancio è connesso il concetto di coefficiente di utilizzazione dei glicidi il quale è indicato dal rapporto fra glicidi ingeriti e glicidi eliminati ed ogni aumento più o meno notevole di tale rapporto deve essere considerato come un miglioramento del diabetico.

Naturalmente da questa concezione deriva anche il problema della

quantità di glicidi da somministrare: si deve, cioè, stabilire quali debbano essere i rapporti fra i singoli costituenti della dieta.

Per quel che riguarda la quantità dei glicidi, essendosi partiti dal presupposto che quanto maggiore è la quantità di glicidi ingeriti tanto migliore è la formazione del glicogeno, dai trenta-sessanta g. di glicidi quotidiani, si è passati alla somministrazione di almeno 100-200 g. di glicidi pro die a seconda dell'età del paziente, aggiungendo poi, come fa il Brentano (l. c.), tanta insulina da potere aumentare il più possibile il valore del rapporto glicidi ingeriti: glicidi eliminati.

Nella prescrizione di un regime dietetico si deve, però, tenere anche conto, nel diabetico, di tutti gli altri fattori dietetici. Tralasciando di proposito ogni considerazione sull'azione dinamica specifica degli alimenti, si ricorderà soltanto che nella valutazione di un regime di base è anzitutto da tener presente che circa il 10 %, in media, delle calorie degli alimenti devono essere attribuite ai rifiuti ed alle perdite fisiologiche.

Tenendo conto allora dei coefficienti di assorbimento dell'intestino e del calore di combustione dei prodotti di degradazione proteica escreti con l'urina, si perviene ai valori *del calore di ossidazione fisiologica* nell'organismo che, per grammo di sostanza ingerita sono fissati come segue da Bottazzi.

proteidi Cal. 3,85;
lipidi Cal. 8,75
glicidi Cal. 4.

Questi coefficienti sono detti *poteri calorifici fisiologici* che, per quanto si è detto, non possono coincidere con il calore di combustione delle stesse sostanze determinato al calorimetro.

Per i glicidi e per i lipidi gli stati iniziali e finali sono gli stessi, ma per le proteine invece lo stato finale ed il modo di utilizzazione sono diversi nell'organismo e nella bombola calorimetrica [Buogo (5)].

Poichè il metabolismo basale per l'uomo adulto corrisponde a circa 24-25 Cal. per Kg. di peso corporeo e i rapporti calorici devono essere, nell'individuo normale ripartiti in modo che il 15-25 % delle calorie siano forniti dai proteidi, il 20-25 % dai grassi e il 50 % dai glicidi, ne consegue che una buona dieta per un diabetico, in fase di equilibrio, dovrebbe contenere, per un optimum di attività lavorativa, delle proporzioni analoghe, cioè, per schematizzare, la quota media degli alimenti dovrebbe, con le limitazioni di rapporto sopra esposte, corrispondere per lo meno a 31-32 Cal. per Kg. di peso nelle 24 ore.

Un criterio, però, fondamentale per la dieta è costituito dalla valutazione del peso corporeo giacchè, specie nei diabetici, si può passare, a seconda della forma morbosa, da soggetti particolarmente magri e con sproporzioni tra altezza e peso, a soggetti obesi in cui predominano i diametri trasversali sui longitudinali. In queste forme, naturalmente, la

media del peso va valutata in rapporto al peso teorico determinato in base all'altezza dei soggetti.

Malgrado queste precise norme, in realtà, l'esperienza quotidiana dimostra che altri fattori vanno tenuti continuamente presenti giacchè volendosi strettamente attenere agli schemi finora formulati accade di imbattersi in soggetti nei quali non si riescano a raggiungere le ottimali condizioni di vita e di lavoro. In base a queste osservazioni nel Centro Antidiabetico presso la Clinica Medica di Roma ove vengono seguiti periodicamente, alcune centinaia di diabetici, si è cominciato a fare strada un nuovo concetto e che cioè, indipendentemente dalla glicosuria e dalla glicemia, entro determinati limiti almeno, si deve dare particolare importanza alla stabilizzazione del peso corporeo verso i valori che per il paziente sono normali e al fattore ripresa dell'attività lavorativa dei soggetti. Su tale argomento si stanno eseguendo ricerche, in modo da poter documentare, sperimentalmente, tale punto di vista stabilendo un nuovo elemento che possa essere considerato come fattore di equilibrio indipendentemente dalla glicemia e dalla glicosuria, ma tale che possa consentire una più esatta valutazione del miglioramento del malato. Se, infatti, in taluni malati che non presentano alcun segno di complicazione del diabete e che hanno abitualmente glicemia molto elevata si tenta di riportarli a valore glicemici normali o attraverso limitazioni glicidiche o attraverso impiego di larghe dosi di insulina si può assistere al brusco oscillare del paziente da una crisi ipoglicemica ad un coma diabetico. Tale è il caso di una paziente diabetica da circa 40 anni, la quale ha avuto una buona ripresa dello stato generale e delle condizioni di lavoro solo attraverso una dieta completata da larghe somministrazioni di glicidi (50 % circa) e con una glicemia oscillante intorno a g. 3,50 per mille. Pur essendo prematuro dare alcun ragguaglio su questi dati che sono ancora in fase sperimentale, tuttavia tali osservazioni vanno segnalate.

Nel trattamento del diabetico non si può più prescindere da alcuni fattori dietetici complementari: se, infatti, è possibile determinare il valore calorico degli alimenti, non si può tuttavia, oggi, ritenere che le une sostanze possano sostituirsi alle altre. Gli studi degli ultimi anni, infatti, eseguiti specialmente sui protidi, hanno permesso di stabilire che non si può più parlare di un metabolismo esogeno e di un metabolismo endogeno perchè « la quantità di aminoacidi catabolizzati e il cui azoto compare negli escreti sotto varie forme non è affatto la misura delle proteine cellulari metabolizzate, perchè, una buona parte, non è possibile dire quanta degli aminoacidi liberati dalle proteine cellulari viene di nuovo utilizzata per resintesi delle proteine, cosicchè l'azoto minimo eliminato nelle note condizioni di digiuno proteico può anche rappresentare la quota di logorio se pure in un senso un po' diverso da quello inteso da Rubner, ma non è affatto la misura del metabolismo endogeno.

Non è che si neghi l'esistenza di un metabolismo endogeno delle proteine cellulari ma non abbiamo nessun mezzo per distinguere da quello esogeno » [Quagliarello (6)].

Gli studi recenti, inoltre, hanno portato ad una più approfondita conoscenza del metabolismo degli aminoacidi, i quali, secondo tali moderne ricerche, approfondite specialmente da Rose (7) e Coll., andrebbero divisi, in rapporto alle loro attività fondamentali, in tre gruppi [da Mazza (8)] :

- 1) aminoacidi atti al mantenimento: glicina, alanina, leucina e (subordinatamente) acido aspartico e acido glutammico);
- 2) aminoacidi atti all'accrescimento: arginina, lisina e cistina;
- 3) aminoacidi atti alla differenziazione: fenilalanina, tirosina, triptofano e (subordinatamente) istidina e prolina.

Ulteriori studi e ricerche, poi, hanno permesso di scoprire alcune funzioni legate ad aggruppamenti particolari presenti nelle molecole degli aminoacidi sicchè è stato anche concluso che taluni gruppi (CH_3) potrebbero assumere il ruolo vitaminico [Kühnau (9)]. L'azione di tali gruppi che avrebbero attività lipolitica (lipotropica) si esplicherebbe per la presenza di talune sostanze le quali costituiscono i donatori di metile (colina, betaina, metionina etc.) per cui per mezzo di un sistema enzimatico (metilferasi) il radicale metilico viene trasferito da una sostanza all'altra.

Queste azioni attribuite oggi al gruppo metile-labile, sono state già individuate sin dal 1902 dal Lombroso (10) e, più recentemente, da Dragestedt (11) i quali hanno ritenuto che l'azione lipolitica fosse da attribuire alla presenza, nel pancreas, di un particolare ormone indicato dal Dragestedt col nome di *lipocaic*. « Vari punti della dottrina di Lombroso-Dragestedt resistono ancora alla critica, ma mentre è assai verosimile che nel pancreas possa essere contenuta qualche sostanza ad azione lipotropa, sicchè l'estratto pancreatico secondo Dragestedt può esercitare un'azione analoga a quella della colina, tuttavia non si può oggi incondizionatamente accettare la dottrina ormonica del lipocaic » [Travia (12)]. Sebbene, quindi, sia ancora discutibile il meccanismo di azione dei fattori lipotropi anche se nel pancreas esista qualche sostanza che inibisce l'infiltrazione grassa del fegato, tuttavia è ben certo che la somministrazione di colina evita il costituirsi di cirrosi epatiche sperimentali [Györgj e Goldblatt (13) B'umberg e Mc Colum (14)], e che in taluni diabetici, specie nelle forme giovanili con la somministrazione del cosiddetto « lipocaic di Dragestedt » si può avere una rapida diminuzione del volume del fegato in diabetici con epatomegalia persistente anche dopo il trattamento insulinico e dietetico [Grayzel e Radwin (15)]. Queste modificazioni che sono state ottenute anche somministrando estratto pancreatico [Rosemberg (16)], e pancreas crudo essiccato a 42° C alla dose di 25 g. al giorno [Gualandi e Campana (16)] sono da attribuire all'azione che i fattori lipotropi contenuti nel pancreas esercitano sulla steatosi epatica.

TERAPIA INSULINICA

Questo complesso e completo trattamento dietetico del diabete va integrato con la terapia insulinica e con la terapia vitaminica. L'insulina va somministrata con larghezza in modo che mantenendo un largo regime dietetico, completo di glicidi e protidi, si possa riuscire ad ottenere o una normoglicemia o, come in taluni casi si dà, per lo meno una ottimale ripresa della attività lavorativa del soggetto con tendenza a valori normali (teorici) del peso.

Nè, d'altra parte, il trattamento ipoglicidico ed iperprotidico del diabete può evitare l'impiego più o meno largo di insulina essendo noto che fra gli aminoacidi taluni (asparagina (17), glicocola (18)) sono generatori di glicidi, sicchè in seguito a pasti particolarmente ricchi di protidi o in seguito a somministrazione di alte dosi di aminoacidi si hanno delle iperglicemie brusche e transitorie.

I problemi della glicoregolazione hanno subito oggi delle ulteriori modificazioni essendosi potuto dimostrare, con l'impiego degli isotopi radioattivi che, nel ratto almeno, circa due terzi del glicosio totale dell'organismo sono di origine alimentare, un terzo deriva dalla gliconeogenesi e soltanto il 3 % proviene dalla glicogenolisi (20) e che la trasformazione del glicosio in estere esoso fosforico si compie per azione della esochinasi (*) la cui attività verrebbe arrestata da un inibitore specifico presente nell'ipofisi (Cori e Coll. (22)). L'insulina secondo Cori, pur non avendo una specifica azione sull'esochinasi servirebbe, tuttavia, per abolire la inibizione dell'esochinasi.

Un eccesso, di insulina, favorirebbe, quindi, tutte le azioni dell'esochinasi e verrebbe in tal modo accelerata ogni azione (glicogenesi, lipogenesi etc.) che veniva un tempo attribuita all'insulina.

Non si può qui, non accennare ad una dottrina che è sembrato potesse portare nuova luce sul metabolismo dei glicidi e che consiste in una azione catalitica esercitata dall'acido citrico sui cicli di Martius e Knoop e di Turnberg i quali sarebbero unificati e completati attraverso tale specifica funzione dell'acido citrico. Tale reazione nota sotto il nome di ciclo di Krebs (23) è stata però negata sperimentalmente da Rossi e Travia (24) i quali hanno dimostrato che l'extraconsumo di ossigeno, osservabile per aggiunta di acido citrico al muscolo, non supera mai la quantità di ossigeno necessario per la completa ossidazione dell'acido citrico scomparso.

L'uso di larghe quantità di insulina nella equilibratura di un diabetico, trova, perciò, nelle moderne vedute la più completa conferma potendosi in tal maniera, non solo determinare un migliore metabolismo dei

(*) Per esochinasi si intende un enzima ubiquitario, isolato dal Meyerhoff dal lievito nel 1935 (21) e che avrebbe l'azione di trasportare i residui fosforici dell'acido adenil-trifosforico sul glucosio con formazione dell'estere esoso-fosforico.

glicidi ma addirittura un più completo e vasto miglioramento del metabolismo attraverso la attivazione della esochinasi.

Il concetto empirico che nella terapia del diabete i migliori risultati si possono ottenere solo elevando al massimo la quantità di glicidi della dieta e riequilibrando poi, la glicemia con alte dosi di insulina, ha trovato così, anche una base teorica e sperimentale.

In seguito alla definitiva preparazione del cosiddetto protaminato di insulina che è stato ottenuto dal Hagedorn (25) unendo insulina a pH 5 con protamina di sperma di *salmo iridius* a pH 10, si è andato sempre più diffondendo l'uso delle cosiddette insuline ritardate. Effettivamente, specie nei paesi anglosassoni, si è acquistata una larghissima pratica nell'uso di tali insuline e, in conseguenza delle abitudini alimentari di tali paesi, se ne sono ricevuti anche dei notevoli vantaggi. E' tuttavia da ricordare che nel nostro paese le insuline ritardate possono esporre i pazienti a delle crisi ipoglicemiche durante le ore della notte stabilendosi, proprio in quelle ore, uno squilibrio tra continuo assorbimento del farmaco e relativo stato di digiuno dei pazienti. Le insuline ritardate, poi, pare che esponcano a reazioni di tipo allergico più facilmente delle insuline normali.

Secondo la pratica più recente, l'uso della insulina ritardata troverebbe un optimum di impiego per mantenere i diabetici gravi in equilibrio glicemico: in tal modo verrebbe attuato un trattamento misto per cui potrebbero venire evitati, mediante somministrazione di insulina normale, le abituali iperglicemie post-alimentari.

In particolari soggetti, poi, la semplice somministrazione di insulina non è sufficiente per il riequilibrio, tale è il caso del diabete in corso di climaterio o in coincidenza con la crisi puberale in cui, specie nelle donne, si hanno non soltanto delle notevoli oscillazioni glicemiche, ma anche dei gravi perturbamenti della tolleranza della insulina con tendenza alle crisi ipoglicemiche o al coma diabetico.

Senza volere qui discutere l'esistenza o meno del cosiddetto diabete pluriglandolare va tuttavia ricordato che oltre alla documentazione sperimentale dell'azione degli ormoni sessuali sulla glicemia (Peritz (26) e Schöne (27)) è stata dimostrata una favorevole azione degli ormoni sessuali maschili sullo stato diabetico (Sauer (28) Gschlacht (29)).

LA TERAPIA VITAMINICA

Vanno infine ricordati i rapporti fra diabete e vitamine: sono note le relazioni tra tiamina (Vit. B₁) e cocarbossilasi (estere tiamin fosforico) ed è anche notissima l'azione che l'enzima (carbossilasi) esercita sul metabolismo dell'acido piruvico per cui è superfluo oggi richiamo sul probabile meccanismo terapeutico della tiamina nelle sindromi neuritiche, ma è tuttavia opportuno ricordare che sia nel diabetico non complicato che nel dia-

betico con sindromi neuritiche la tiamina trova un utile campo di applicazione. D'altro lato, poi, sono stati descritti casi di diabete con ariboflavinosi o con pellagra e ariboflavinosi (30) e seppure sia discutibile che, come hanno affermato Biskind e Schreier (31) tali sindromi di carenza di complesso vitaminico B siano presenti nel 100 % dei 94 diabetici da loro studiati, tuttavia è da ritenere che, in conseguenza delle gravi perturbazioni metaboliche che accompagnano la malattia, il reperto di sindromi carenziali in corso di diabete possa costituire un fenomeno tutt'altro che eccezionale.

Soltanto va segnalato che gli studi più recenti hanno messo in evidenza la possibilità che la somministrazione di alte dosi di un preparato vitaminico possa determinare uno stato carenziale di altre vitamine (*) così è stato segnalato che in seguito alla somministrazione di lattoflavina non solo aumenta l'escrezione urinaria della lattoflavina, ma si ha anche contemporaneamente, una maggiore eliminazione di Vit. B₁ (Kühnhau (33) ed è stata anche descritta la comparsa della pellagra in seguito alla somministrazione di alte dosi di lattoflavina in un caso di sindrome di Plummer-Vinson (34). Sebbene ancora non conosciamo il meccanismo delle perturbazioni degli equilibri vitaminici, tuttavia è opportuno tener presenti tali risultati sperimentali e tenerne conto durante l'impiego, sicchè, ove non ci siano particolari indicazioni terapeutiche, è preferibile l'uso di estratti totali di lievito di birra che contengano (Pambetin Lepetit ad es.) molti dei fattori vitaminici del complesso B e, nel caso non esistano disturbi intestinali, i quali possano fare presupporre degli stati di ipovitaminosi da insufficiente assorbimento (35), è preferibile l'uso per via orale di alte dosi (30-40 gr. al giorno) di lievito di birra fresco.

CONCLUSIONI

Da questa breve rassegna appare chiaramente come la moderna terapia del diabete debba essere indirizzata verso tre punti:

- 1) la sistemazione del metabolismo glicidico attraverso un regime dietetico equilibrato in glicidi, lipidi e protidi e, con un complemento di insulina, fino ad ottenere una ottimale ripresa dell'attività fisica e del peso corporeo dei pazienti;
- 2) il miglioramento del metabolismo dei lipidi (indipendentemente dagli stati iperchetonurici) attraverso l'azione dell'insulina e con l'impiego delle cosiddette sostanze lipotrope;
- 3) la regolazione del metabolismo vitaminico integrando il trattamento dietetico insulinico con eventuale somministrazione di preparati polivitaminici specie del gruppo B.

(*) Per un più approfondito esame di questo problema si rimanda all'accurato, recente lavoro di Malaguzzi-Valeri (33).

BIBLIOGRAFIA

- 1) Umber F., *Die Stoffwechselerank*, Urban 1938 Berlin.
- 2) Brentano C., *Deut. Med. Wschr.* 1936, 62; 1409.
- 3) Travia L., *Come si legge un esame di urina*, Vallecchi Ed. Firenze 1947 (in c. di stampa).
- 4) Brentano C., *Rif. Med.*, 1938, 637.
- 5) Buogo C., *Scienza dell'alimentazione*, Macri Editore 1942 pag. 59.
- 6) Quagliariello G., *Progresso Medico*, 1945, 1; 301.
- 7) Rose, *Physiological Rev.*, 1937.
- 8) Mazza F.P., *Atti VII Congresso Volta*, 1937.
- 9) Kühnau J., *Hormone und Vitamine*, 1942, 3; 74.
- 10) Lombroso U., *Arch. Fis.*, 1910, 8; 209.
- 11) Lombroso U., *Giorn. R. Acc. Med. Torino*, Sed. del 12-12-1902 e 10-7-1903.
- 12) Lombroso U., L. Bellini e S. Filippin, *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1937, 12; 135, 136, 311, 379.
- 13) Lombroso U., L. Bellini e S. Filippin, *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 1938, 13; 177.
- 14) Lombroso U. e V. Martini, *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 1937, 12; 581.
- 11) Dragstedt, *J.A.M.A.*, 1940, 114; 29 e Best C. H. e Lucas C. C., *Vitamins an Hormones*, Acd. Press Inc. Publ. 1943, 1; 42.
- 12) Travia L., Cordone M. e F. D. Raimondo, *Arch. Sc. Med.* (in corso di stampa).
- 13) György P. e H. Goldblatt, *Proc. Soc. esp. Biol. a. Med.*, 1941, 46; 492.
- 14) Blumberg H. e E. V. Mc. Collum, *Science*, 1941, 93; 598.
- 15) Grayzel M. e L. S. Radwin, *Am. Y. Dis. Child.*, 1938, 56; 22.
- 16) Rosenberg B., *J. A. M. A.*, 1940, 114; 32.
- 17) Campana C. e G. Gualandi, *Policlinico (Sez. Med.)*, 1946, 53; 206 e *Clinica Nuova*, 1945, 1.
- 18) Butts J. S., M. S. e L. F. Halmann, *J. Biol. Chem.*, 1935, 112; 263.
- 19) 1937, 119; 247. 1938, 123; 711.
- 20) Stohr, *Biochem Z.*, 1938, 299; 242.
- 19) Greisheimer F., e Arrj J., *Am. Phys.*, 1931, 97; 526.
- 21) Eger, *Naunyn Chmiedeberg Arch.*, 1936, 181; 689.
- 22) Costa A., *Arch. Studio fisiop. Ricambio*, 1940, 8 e 1940, 2.
- 23) Barone e Costa *Arch. Pat. e Clin. Med.*, 1932, 12; 1.
- 20) Stetten. D. Jr. e Boxer G. E., *Biol. Chem.* 1944 155; 231.
- 21) Stetten. D. Jr. e B. V. Klein, *J. Biol. Chem.*, 1945, 159; 593.
- 22) Meyerhoff O. e W. Kiessling, *Biochem Z.*, 1935, 283; 83.
- 23) Price W. H., C. F. Cori e S. P. Colowinck J, *Biol. Chem.*, 1945, 160; 635.
- 24) Krebs A., *Enzymologia*, 1937, 4; 148.
- 25) Rossi A. e L. Travia, *Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 1940, 15; 290.
- 26) Hagedorn, *J.A.M.A.*, 1936, 106; 177.
- 27) Peritz G., *Endokrinologie*, 1931, 9; 358.
- 28) Schöne G., *Klin. Wschr.*, 1940, 19; 657.
- 29) Sauer A., *Scw. Med. Wschr.*, 1941, 71.
- 30) Gschlacht V., *Scw. Med. Wschr.*, 1942, 72; 1285.
- 31) Sydenstricher W. L., L. E. Geeshin, Y. W. Weaver, *J. A. M. A.*, 1939, 113; 2137.
- 32) Dias H., *Rev. Bras. Med.*, 1944, 1; 190.
- 33) Sebrell W. H., R. E. Butler, *Pub. Heal Repart U.S.A.*, 1938, 53; 2282.
- 34) Gualandi G. e M. Stefanini, *Clin Nuova*, 1946, 3; 114.
- 35) Biskind M. S., H. Schreier, *J. exper. Med. a. Surg.*, 1945, 3; 299.
- 33) Malaguzzi-Valeri C., *Clinica Nuova*, 1946, 3; 35.
- 34) Kühnau J., *Vitamine Ormone*, 1942, 3; 74.
- 35) Bichel J. e E. Menlengracht, *Klin. Wchschr.*, 1941, 20; 913.
- 36) Travia L. *Gazzetta Medica Albanese*, 1942, 1; 52.

251748

