

Sessió científica del dia 27 de març de 1935

PRESIDENCIA DR. PEYRÍ

## Contribució a l'estudi de la patogènia de la endoarteritis obliterant

(segona nota)

per

*J. GIBERT QUERALTO i M. PALLARES UGÉ*

*Cap del Dispensari de Cardiologia  
de la Clínica Mèdica A*

|| *del Servei d'Ortopèdia  
(Prof. A. Morales)*

Quan les malalties vasculars perifèriques que trobem amb relativa freqüència en les nostres estadístiques es compliquen, o millor dit, quan es manifesten per trastorns isquemico-necròtics, donen la senyal d'alarma perquè l'internista, i amb llastimosa freqüència àdhuc l'especialista de malalties de l'aparell circulatori, es desentenguin del malalt, i considerant que ja han arrabassat els límits de la seva competència, l'entreguin al cirurgià perquè elimini el teixit que no han sapigut o no han pogut curar i, mantes vegades, és aquest precisament el que ha de proposar intervencions conservadores, actuant sobre els rectors de la motricitat vascular.

Hom ha de revelar-se contra aquesta rutina en nom de dos principis: primer, és possible salvar de l'exerèlisi quirúrgica, amb o sense eliminació espontànea mínima, a porcions distals necrosades per isquèmia endarterítica obliterant; i segonament, que si hom ha d'amputar pot i deu fer-se aquesta intervenció amb totes les característiques conservadores que li permet l'exploració vascular moderna. I àdhuc podríem dir més encara, són molts els casos que es resolen per un tractament mèdic exclusiu, i consegüentment ens trobem doncs davant tres possibilitats:

Primer: Terapèutica mèdica. Segon: Terapèutica mèdico-quirúrgica sense amputació. Tercer: Terapèutica mèdico-quirúrgica amb amputació conservadora.

El primer apartat és el que ha motivat una sèrie d'aportacions amb la fi de raonar-lo i donar-lo a conèixer en les seves possibilitats més àmplies.

Entre les múltiples substàncies que pel tractament mèdic de les endarteritis s'han proposat, hi ha la insulina. Si bé hi han discrepàncies entre les distintes escoles sobre la utilitat d'aquesta hormona, car mentre Langeron i la seva escola, Vàquez i altres creuen que té efectes positius, n'hi

han d'altres com Labbé i col·laboradors, que li neguen tota eficàcia, si bé tots però han comprovat que els malalts amb trastorns de dèficit d'irrigació local amb preneccrosi o necrosi, milloren amb tal terapèutica.

Sien o no partidaris de la insulina, cap dels autors mencionats ens dóna una explicació racional del com i el perquè de la millora obtinguda, ja que els més explícits (Langeron, Desplatz, Desbonnets, Vincent) (1) es limiten a afirmar que és per la seva acció sobre l'estat general i pel seu efecte local dels teixits lesionats.

Pels malalts observats i per les ensenyances deduïdes d'alguns dels treballs que comentem, creiem haver trobat una hipòtesi, que si bé de bell antuvi ja l'adjectivem com a racional, no dubtem que aviat podrem transformar-la en una explicació comprovada pels treballs que tenim en curs, el resultat dels quals serà el motiu de successives notes.

El pla d'exposició serà el següent:

Primer. — Relacions entre el metabolisme dels glúcids i el colesterol.

Segon. — Mecanisme de producció de la lesió arterial.

Tercer. — Principi solvent del colesterol.

Quart. — Observacions.

Cinquè. — Conclusions.

### *Relacions entre metabolisme de glúcids i colesterol*

Per la quantia de comunicacions que sobre aquest tema s'han suscitat ens és impossible exposar detalladament totes les teories que pretenen posar en clar les relacions i mútues dependències entre el metabolisme del colesterol i el dels glúcids. Solament enfocarem els punts que ens són indispensables per a planejar degudament la nostra teoria patogenètica.

Es un fet evident que en casos d'intensa disglucèmia hom troba freqüentment una lipèmia alta —sovint controlada per colesterinèmies elevades— amb una glicèmia baixa, seqüela de l'escàs ingrés de glúcids per via alimentícia. El diabètic utilitza millor els greixos si disposa d'una quantitat suficient de sucre en la seva dieta (Blau i Nicholson) (2). Tuttle (3) malgrat tot, admet fins a cert punt una certa independència en el mecanisme de la combustió de glúcids i lípids, car en el gos despancreotomitzat hi ha un augment del quocient respiratori per la grassa cremada mercès a la insulina tissular.

La lipèmia en general i la colesterinèmia en particular, estan influenciades per la ingestió de forma que Ervin (4) sosté que la lipèmia en un diabètic desapareixerà per l'eliminació de la grassa de la dieta. Una tesi semblant la sosté Joslin (5) el qual estableix una relació entre la dieta rica en pròtids i greixos en els dies que precedeixen a una lipèmia alta; Bang (6), Allen, Sillman, Fitz, etc. En canvi, Marsh i Waller (7) com a conseqüència de llurs observacions creuen que encara no està suficientment demostrat que la hiperlipèmia diabètica sia conseqüència d'una ex-

cessiva ingestió de greixos, sinó que en la seva gènesi deu intervenir-hi algun altre factor de la mateixa diabetes.

Dependeixi o no la lipèmia en el diabètic de la ingestió més o menys elevada de greixos, el fet és que és indubtable la íntima relació entre glucèmia i lipèmia, i en particular colesterinèmia, com afirma Blix (8), si bé llur dependència no és sempre constant, car hi han susceptibilitats individuals. Es en alguns casos tan sensible la relació, que Bruger i Poindexter (9) han pogut observar en 4 individus d'un sèrie de 7, amb sobrepès i sense símptomes de diabetes, però amb una disminució de la tolerància als hidrats de carbó, una clara hipercolesterinèmia. Per altra banda, Ronzand i Mathieu (10) consideren com un excellent signe advertidor d'una arteritis, el que ells nomenen en llur estudi de les glicèmies post-pandials, "l'elasticitat de la glucèmia", associat a una glicèmia veïna o superior a 2 grams i sense glucosúria.

Per altra banda, una mateixa hormona la insulina, actua sobre el metabolisme d'ambdós grups de substàncies. D'aquesta forma Blix pot observar un descens de la hiperglicèmia i hiperlipèmia, després d'una injecció d'insulina. Disminucions de la hipercolesterinèmia per la mateixa causa els registren Flandin (11), Labbe i Tamalet (12), Labbe i Heitz (13). Bloor (14) suggereix la idea d'Allen, de què és necessària una hormona pancreàtica per a l'eliminació del greix sanguini.

En resum, tenim doncs que, per una banda, hi ha una relació evident entre glúcids i colesterol, i per l'altra, la insulina no sols és capaç de reduir la hiperglicèmia, sinó que actua a l'ensem sobre la colesterinèmia, fet sobre la importància del qual tindrem ocasió d'insistir.

### *Mecanisme de producció de la lesió arterial*

Per raons de claretat d'exposició hauríem de dividir aquest apartat en dos subgrups: a) relacions entre la colesterinèmia i la lesió arterial, i b) mecanisme del dipòsit colesterolèmic en la pared arterial.

a) Es necessari abans de tot fer ressaltar les relacions que el colesterol de la dieta té amb la seva xifra corresponent de la sang. Ara bé, quines són les xifres de normalitat sanguínea? Heus ací un dels esculls més difícils de salvar i que és absolutament necessari fer-ho per a comparar els resultats d'uns i altres autors. Depenent del mètode, factor personal de l'observador, etc., no és possible establir límits de normalitat massa precisos per no caure en inexactituds. Mentre Orłowski (15) li dóna un valor en dejú de 1'75 gr., Bruger i Poindexter, de 1'60 a 1'70 (mètode de Gorham i Myers), o de 2'10 en l'home i 2'30 en la dona (mètode de Bloor), Roshental (16) de 85 a 310 (mètode de Bloor i Bang), etc. En les nostres experimentacions i anàlisis clínics considerem com a patològica la xifra superior a 2 grams.

Es indubtable que l'alimentació influeix en la taxa colesterolèmica. Són coneguts els dipòsits de colesterol en l'aorta dels lactants.

Des del punt de vista experimental, Anitschow ja va aconseguir en 1912 la producció de lesions ateromatoses en l'aorta del conill, per l'administració de colesterina. Walter i Hueck, Ham i Lewis (17) entre altres, obtenen uns resultats semblants. Rosenthal fa l'advertència que aquestes lesions experimentals no són iguals a les de l'home, car falta en elles la infiltració de la làmina elàstica, on troba rares vegades en l'animal la placa hialina, la formació cicatriçal i ulceració.

Ara bé, com ja establí Aschoff (18) el procés de l'aterosi és una malaltia de la nutrició per excessiu ingrés de lípids en la dieta. Orłowski sosté que els aliments grassos augmenten la colesterinèmia, mentre que la fam la disminueix. Thomas, en citar la baixa pressió arterial dels esquimals en relació a la dels habitants dels E. U. A., remarca la nutrició quasi exclusiva de carn roja d'aquella gent.

Per altra banda, Hueck, Tanhauser i Versé, sostenen la tesi de que la major part de la colesterina és d'origen metabòlic, és a dir, que procedeix del mateix cos dels mamífers. Comparant però, les observacions d'aquests i altres autors amb els resultats de l'aterosi experimental en el conill i l'aterosi de tipus regressiu del lactant, ens és difícil admitir amb exclusivitat una de les dues teories. o sien, l'alimentícia i la metabòlica, havent de mantenir-nos una vegada més, eclèctics i admetre l'existència d'un trastorn metabòlic que està però, sota les influències de l'alimentació.

La colesterinèmia, quina relació té de causa o efecte amb la lesió arterial? Segons Mjassnikow i Pribram pot haver-hi en l'artèrioesclosi una colesterinèmia normal i àdhuc inferior a la normal, ja que aquestes dades negatives no excloïen la possibilitat de l'existència anterior de xifres elevades, generant-se en aquell moment la lesió. Si donem com a existent la hipercolesterinèmia, no estan d'acord els autors respecte al seu significat, car mentre Learv (19) diu que la colesterinèmia no apareix fins després de format l'abcés ateromatós. i Bruger i Poindexter creuen que la hipercolesterinèmia és una complicació que segueix a la lesió i no una etiologia, altres com Aschoff (20) sostenen que precedeix sempre a l'aparició de la lesió de la pared vascular. i Schwartz (21) la defineix com un factor etiològic, mentre que Labbé i Heitz estableixen una relació directa entre la taxa de colesterina i intensitat del trastorn del vas. Segons Rosenthal no hi ha una dependència directa de causa o efecte, sinó que ambdós factors influeixen l'un sobre l'altre.

Perquè la hipercolesterinèmia produeixi lesions és necessari que no sigui transitòria, com ho sostenen Joslin, Rosenthal i molts d'altres. D'aquesta forma ens expliquem que les colesterinèmies de la menstruació, embaràs i moltes de la menopàusia, no originin lesions vasculars. Sobre les relacions de gonades i colesterina, ja en parlarem novament.

b) Admesa l'existència de la colesterinèmia elevada, aquesta substància es diposita en la pared arterial per haver sofert un trastorn de solubilitat a causa d'haver-se alterat el seu metabolisme. La relació entre

esters de colesterol i colesterol lliure en perdre el seu equilibri, té com a conseqüència l'aparició del trastorn vascular.

Prescindint de les teories ja passades de moda, de Löbstein, Virchow, Marchand, acceptem com a més verosímil la moderna de l'escola de Freiburg. Aschoff sosté que, degut a certs trastorns (diabetes, hipertensió) o a la presència de determinades substàncies que després comentarem, precipita el colesterol, formant-se un dipòsit en la íntima arterial de colesterol cristallitzat i esters de colesterol. En conseqüència, es formen sabons de calç, principi de la calcificació secundària de les artèries. Labbe, Heitz i Nepveme (22) entre altres, han dosificat la colesterina, les sals de calç i de magnèsia de les parets arterials d'un diabètic amb arteritis, trobant valors de colesterol que oscil·laben entre un mínim de 2'83 (radial) i un màxim de 9'9 (aorta).

Però, quines són les causes que determinen el dipòsit colesterolèmic i quines circumstàncies influeixen en la preferent localització de les lesions a nivell dels membres?

### *Principi solvent del colesterol*

Es indubtable que si el colesterol circula lliurement pel mitjà intern fins que en un moment determinat es precipita, forçosament ha de faltar alguna de les substàncies que abans mantenien la seva solubilitat.

Per a explicar aquest fet s'han formulat diverses hipòtesis. Totes orienten el problema vers una solució que creiem equivocada, doncs tots ells pretenen assenyalar la presència d'un principi que ha alterat l'equilibri del colesterol. Nosaltres afirmem tot el contrari. Sostenim que el fenomen és degut a *la falta d'una substància, la presència de la qual manté aquell equilibri*.

Per a Aschoff i a conseqüència de les investigacions de Windaus, seria l'ergosterina irradiada el factor determinant. Basant-se en fenòmens observats en individus consumidors de pa de sègol, atribuïbles a l'ergotisme, fenòmens que es fan més intensos en proporció directa a l'edat (Robertson i Ashby) (23), Kaunitz (24) recorda la freqüència de lesions arterials que se presenten en les intoxicacions per ergotisme amb simptomatologia aparentment espasmòdica pura, fins a l'extrem que creu que podria intentar-se una unificació etiològica de les distintes malalties vasculars, variant les lesions segons les diferències en la toxina ergòtica i en les condicions de l'hoste.

Una opinió semblant és la de Buchanan (25) el qual sospita que les lesions arterials en els diabètics es desencadenen per l'elaboració en el budell de substàncies semblants al principi actiu del "clàviceps purpúrea". Root White i Marbel (26), invoquen un factor vitamínic D, o el dèficit de sals càlciques en la dieta per a explicar-se els trastorns del metabolisme càlcic en els diabètics. Modernament és la vitamina B, a la que se li atribueix un paper preponderant en el metabolisme dels glúcids (27).

Però, és que realment és necessari invocar la presència d'un cos estrany per a explicar-nos el dipòsit colesterolèmic anormal en la pared vascular? Evidentment, no. Vegem el perquè:

Hem vist que hi havia una substància, la insulina, que tenia la propietat de rebaixar el colesterol sanguini supranormal, efecte aconseguit a gades amb quantitats mínimes.

El concepte simplista de la insulina, admès des de les experiències de Banting i Best, ha d'ampliar-se amb aportacions que ens permeten comprendre certs aspectes normals i patològics del metabolisme íntim dels teixits. Planegem esquemàticament el tema per a la seva millor comprensió:

**Primer.** — La insulina, segons Soula, (28) no obra sobre el metabolisme de la glucosa, sinó sobre la seva difusibilitat en els espais lacunars. Es a dir, que el seu camp d'acció seria en el recanvi íntim tissular.

**Segon.** — El paper reservat a la insulina de transformar a la glucosa ingerida en glucosa assimilable (de glucosa  $\beta$  a glucosa  $\alpha$ ) no pot fer-ho l'hormona per si sola, sinó que necessita el concurs d'una co-hormona denominada per Lunsgaad i Hollboell, "complement de la insulina" (29).

**Tercer.** — Aquesta co-hormona hom la trobaria en el muscle estriat. Però, és que Tuttle sosté recentment la tesi que la insulina està generada per totes les cèl·lules de l'organisme, de tal manera que devem admetre dues insulines: la pancreàtica i la tissular, actuant la primera predominantment després de la ingesta, i la segona en dejú, a l'ensems que és la que transforma a la glucosa en forma assimilable (glicògen), estimulants-se la seva activitat per la presència de sucre en els teixits.

Diversos autors han observat la presència en els teixits del nostre organisme, de substàncies d'acció evident sobre el metabolisme glúcid i colesterolèmic. Miyazaki (30) afirma que el ronyó segrega a nivell del túbuli una hormona que actua sobre el colesterol sanguini; Orłowski creu que la hipercolesterinèmia en les lesions inflamatòries del ronyó és deguda a una disminució de la capacitat funcional d'aquest orgue.

**Quart.** — Quina és però, la seva composició? La insulina com els extrems hepàtics, contenen sofre (Buchanan) (31), i aquest principi és necessari per la ràpida oxidació dels sucres. Pollack, Flock i Bollman (32) diuen que l'energia potencial del muscle estriat correspon al fosfat de creatina, i recordem que és precisament a nivell del muscle estriat on Lunsgaad i Hollboell localitzen llur co-hormona.

Segons Buchanan, els extrems hepàtics (que contenen cisteïna) són capços de disminuir la glicèmia dels diabètics. Recordem els treballs experimentals de Tatsuo Sato (33) el qual aconsegueix augmentar la resistència del ronyó a la intoxicació per sals d'urani, administrant extrems hepàtics, prova evident de l'acció del principi sofrat sobre la vitalitat dels teixits. Es un fet ja demostrat de temps aquesta acció, la qual és indispensable en tot procés de nutrició cel·lular i de creixement, actuant com element constitutiu de la molècula de cisteïna o de glutació (Bory (34), He-

per (35) i altres). Per altra banda, tot procés que signifiqui un envelliment o retard metabòlic de l'organisme, s'acompanya quasi sempre d'elevacions de la colesterinèmia sanguínia (obessitat, menopàusia). Finalment, Buchanan subscriu que el trastorn en la fermentació intestinal que hom troba en els malalts endarterítics perifèrics, tendeix a elaborar certes substàncies que alteren el contingut sofrat de les cèl·lules hepàtiques, originant-se en conseqüència una disglucèmia.

Resumint, tenim doncs, un principi existent en els teixits, l'element actiu del qual és el sofre en forma de cicteïna o glutació, principi tissular que, probablement deu estar incorporat a la insulina, el qual és indispensable per a mantenir en el seu equilibri el metabolisme dels glúcids i del colesterol i que és susceptible d'alterar-se per causes diverses.

Els mecanismes que intervenen en la gènesi dels trastorns vasculars perifèrics, de tipus funcional i orgànic, en els quals hi juguen un gran paper les hormones de distintes glàndules, queden aclarats per la hipòtesi que nosaltres exposem. La substància H de Th. Lewis, els elements d'origen tiroidià, ovàric o suprarenal, segurament no corresponen només que distintes accepcions del principi que nosaltres definim. En efecte, és sabut que: Primer: les cèl·lules de Langherans acceleren la respiració tissular com la tiroxina (Buchanan). Segon: Brunelli (36) ha descrit en el cos groc una substància hipoglicèmiat, anàloga a la insulina (lúteo-glucina). Tercer: Cornill i Paillas (37) han observat que la injecció d'extret testicular provoca un descens de la glicèmia en els diabètics, variable segons els individus. Quart: és sapiguda ja l'acció antagònica del pancrees i les suprarenals (Labbe i Renault (38), Artundo) (39), de tal forma que en disminuir la secreció insulínica apareix en conseqüència hiperglicèmia amb hiperadrenalinèmia, explicant-nos d'aquesta manera la tendència vasoespasmòdica dels malalts objecte d'aquesta comunicació. A l'inversa, causes desencadenants d'espasmes vasculars (el fred entre altres) són capaços de trastornar la taxa glicèmica.

En conseqüència doncs, totes les teories patogenètiques de l'endarteritis oblitant poden resumir-se atribuint la malaltia a una pèrdua de la solubilitat colesterolèmica per falta, disminuir o alterar-se una substància del grup dels amino-àcids sofrats, continguda en la insulina i que alguns autors senyalen la seva presència a nivell dels teixits.

Ara bé, quines són les circumstàncies que determinen la localització del trastorn a nivell de les artèries dels membres?

Beitzke, rehabilitant la teoria de Thoma, ho refereix a factors pre-disponents per una debilitat circumscrita de la túnica mitja. Nosaltres creiem però, que hom no deu perdre vista dos fets: primer, que la pèrdua de calor fisiològica predomina a nivell dels membres, marcadament a nivell dels inferiors (Coller i Maddock) (41), i segon, que és en les artèries distals on la túnica muscular està més desenvolupada i on es desencadenen amb més facilitat els fenòmens espasmòdics. Una prova n'és la íntima relació de la hipertensió amb l'esclerosi vascular de branca petita.

Una vegada establerta la relació de causa a efecte entre lesió arterial i principi sofrat, devem preguntar-nos ¿pot la insulina curar les lesions ja constituïdes?

### Observacions

Puche Alvarez (42) ens manifesta que la insulina no modifica la diferència de les glicèmies capil·lar i venosa, Buchanan creu que el tractament insulínic és purament simptomàtic, Labbe malgrat haver controlat un descens del colesterol, no va observar cap milloria del malalt. Heus ací els escèptics.

En el bàndol oposat militen Langeron i la seva escola; Ambard, Boyer i Schmid; Yacoël que amb Vâquez han observat àdhuc, la reaparició de les oscil·lacions en alguns casos; Sesary, Hillemand i Laurent (43) i molts d'altres que obtenen millories franques, ja en diabetes, ja en arterítics, no diabètics.

En el VIII Congrés de Metges de la Llengua Catalana (44), férem la primera comunicació, presentant vuit malalts que havien millorat i àdhuc alguns curat, mitjançant el tractament insulínic. Tots foren sotmesos a la prova de la hiperglicèmia provocada (curva de Labbe), manifestant-se en 7 d'ells una intolerància manifesta als hidrats de carbó, malgrat ésser en quasi tots (excepte un) negativa la prova de la glicosúria urinària. Cap havia presentat símptomes que fessin sospitar remotament una diabetes, podent ésser catalogats dintre el tipus de diabetes ocultes d'Escudero (45), és a dir, amb símptomes específics poc manifestos, encara que aparents i símptomes paraespecífics predominants (lesió vascular). La taxa colesterolèmica era normal en tots ells, potser degut a l'escassa intensitat del trastorn disglucèmic.

En algun dels malalts hem observat que en lloc d'aparèixer una hiperglicèmia, hi havia una curva baixa (glicèmia màxima al cap d'una hora de la ingestió de la glucosa als vots de 0'90), com si els mecanismes reguladors de la taxa glicèmica estiguessin en un estat d'hiperexcitabilitat morbosa.

En cap dels malalts no fou possible d'establir una relació de causa a efecte entre l'aparició i intensitat de la lesió, i la raça, tabac, lues, abús de pròtids i d'alcohol. En u ndels malalts i per haver abandonat la terapèutica mèdica, que li va ésser aconsellada, fou precis amputar, havent-se pogut fer la intervenció a nivell del terç superior de la cama, amb cicatrització perfecta de la ferida.

A l'estadística anterior tenim da'fegir-hi un altre cas vist posteriorment, en el qual, malgrat el tractament per insulina, tinguérem que recórrer a l'amputació, si bé netament conservadora. No hem d'oblidar, però, factors individuals que escapen a la nostra acció i que provoquen aquestes irregularitats en el tractament.

### Conclusions

1.<sup>a</sup> Es necessari modificar el concepte de la patogènia de l'endarteritis obliterant. El paper predominant el desempeña el trastorn metabòlic del colesterol, la solubilitat del qual s'ha alterat per la insuficiència o manca de principi sofrat contingut en la insulina.

2.<sup>a</sup> La raça, es infeccions i els tòxics (tabac, alcohol), actuarien com a elements desencadenats, si bé d'acció inconstant i potser els últims com a favoridors de l'aparició d'un trastorn metabòlic en latència, o potser també com a bloquejadors de l'acció de l'element sofrat.

3.<sup>a</sup> Es possible millorar i àdhuc curar a aquests malalts en llur majoria, amb el tractament mèdic insulínic, l'efecte del qual no és per vasodilatació, sinó per acció tròfica positiva.

4.<sup>a</sup> Cas d'ésser necessària la intervenció quirúrgica, pot i ha de fer-se el msé conservadora que sigui possible, sense susprenre's el tractament insulínic, el qual afavorirà la cicatrització de les ferides.

5.<sup>a</sup> Si hom troba una glicèmia en dejú o provocada normals, no és suficient per a eliminar el factor patogènic que invoquem nosaltres, ja que és possible la seva existència sense manifestar-se en el control del Laboratori.

6.<sup>a</sup> Una curva de glicèmia molt baixa, tradueix amb tota probabilitat un estat d'irritabilitat pancreàtica, la qual actuaria com a element causal del trastorn que comentem.

### BIBLIOGRAFIA

(1) Langeron L., Desplats R., Desbonnets G., Vincent G.—Sur le traitement des obliterations arterielles des membres. *Annals de Med.* XXXI. 5 mayo 1932, p. 481.

(2) Blau N. F., Nicholson S. T.—Fat metabolism in diabetes mellitus. —*Arch. of Int. Med.* 1920. 26, p. 738.

(3) Tuttle G. H.—Studies in Diabetes.—*Med. Tim. and Long. Isl. M. J.* LX. 2 feb. 1932.

(4) Eroin D. M.—Relation of Glipogen to the pathologic changes in pancreatic diabetes.—*J. Lab. and Cli. Med.* V 146, 1919.

(5) Joslin E. R.—Diabetes bellitus.—*Oxford Med.*—IV 146, 1921.

(6) Bana I.—Diabetes lipoidemia.—*Bioch. Zeitsch.* XCIV 359, 1919.

(7) Marsh Ph. L. and Waller H. G.—The relation between ingested fat and the lipemia of diabetes mellitus.—*Arch. of Int. Med.* XXXI p. 62. 1923.

(8) Blix G.—Studies on diabetic lipemia.—*Aca. Med. sc.*—LXIV, 1926, página 142.

(9) Bruger M., Poimdexter Ch. B.—Relation of the plasma colesterol to obesity and to some of the complicating degenerative disease.—*Arch. of I t. Med.*—LIII. 3 marzo 1934. pág. 423.

(10) Ronzand J., Mathieu A.—Variacions de les reaccions glucèmiques postprandials.—*La Medicina Catalana*. 1934, 1. p. 559.

(11) Flandin.—Citado por Azerand A.—L'insuline dans le traitement de certains affections médicales non diabétiques.—*Annales de Med.* 11. 1927. p. 628.

(12) Labbé et Tamalet.—Action de l'insuline sur l'hypercholesterinémie des diabétiques.—*Soc. Med. Hop. Paris.*—14-11-1924.

(13) Labbé et Heitz.—De la cholesterinémie chez les sujets affectés d'arteritis oblitérants.—*Annals de Med.* 1925. Vol. II.

(14) Bloor.—Citado por Marsh y Waller.

(15) Orłowski W.—Recherches sur la cholesterinémie.—*Annales de Med.* 1927. 11 p. 473.

(16) Rosenthal S. R.—Studies in atherosclerosis: chemical, experimental and morphologic.—*Arch. of Pathol*, XVIII.—4 oct. 1934. p. 473.

(17) Hann A. W., Lewis M. D.—Experimental intimal esclerotic of the coronary arteries of rat.—*Arch. of Pathol.*—XVII-3 març. 1934. p. 357.

(18) Aschoff, L.—Arteriosclerosis (arteriopatía deformante). Monografías Bayer. Barcelona 1931.

(19) Leary T.—Experimental atherosclerosis in the rabbit compared with human (coronary) atherosclerosis.—*Arch. of Pathol.* XVII-4 abril 1934. pág. 453.

(20) Aschoff L. — Observations concerning the relationship between cholesterol metabolism and vascular disease.—*Brith. Med. J.* 24. Dic. 1932. Pàgina 1131.

(21) Schwartz J.—The chology of diabetes mellitus among jews. —*Medical T. and Long I. Med. J.* Abril 1934. LXII-4-P. 107.

(22) Labbé, Heitz, Nepveme F.—Dosage du calcium du magnesium et de la cholesterinémie dans les artères d'un diabétique atheromateux.—*C. R. S. Biologie.* 1926. I. P. 104.

(23) Robertson J., Ashby H.—Envenenamiento por la ergotina en los consumidores de centeno.—*Brith. Med. J.* 25-II-1928. P. 302.

(24) Kaunitz J.—Chronic endemic ergotism.—*Arch. of Intern. Med.* —XLVII, 1931. P. 548.

(25) Buchanan J. A.—The vascular lesions of diabetes mellitus.—*Med. Record.* 21.—III-1934. P. 270.

(26) Root H. F., White P., Marble A.—Abnormalities of calcium deposition in diabetes mellitus.—*Arch. of Int. Med.* LIII. Enero 1934. p. 46.

(27) Pi Suñer Bayo C.—Concepte general de les vitamines i enespecial del complex B.—*La Medicina Catalana.* 15-IX-34.núm. 12. P. 251.

(28) Soula L. C. — El stocage lacunar de la glucosa o stocage per inundació.—*La Medicina Catalana*, 1933. P. 287.

(29) Lunsgaard i Hollboell (citados por Mauriac y Aubertin).—*La physiologie de l'insuline.*—*Annales de Médecine*, 1927. II. P. 528.

(30) Miyazaki H. — Biological Study of Renal venous Blood (III) control of cholesterol in the Blood by the kidney.—*Transact. Socie. Patho. Japonicae.* Liber XXIII, 1933. Tokyo. P. 866.

- (31) Buchanan J. A.—Aconsideration of the etiology and mechanism of diabetes mellitus.—*Med. J. and Rec.* 15 oct. 1930. P. 370.
- (32) Pollack H., Flock E., Bollman J. L.—The effect of glucosa on the creatine fosfate content of the dog's heart.—*Proc. of the Staf. Mee. of Mayo Clinic.* VIII 35. 30 VIII 33. P. 521.
- (33) Tatsuo Sato.—Studies on the Detogicating Hormone of the Liver. *Tohoku f. of Erep. Med.* Vol. XX, núms. 5 i 6. 20-3-33. p. 399.
- (34) Bory L.—Le oufre et la nutrition.—*Pa Presse Med.* núm. 18. 3-III-34. P. 348.
- (35) Heper W. C.—Significance of Sulphydryl as a growth factor. — *Arch. of Pathol.* 17-II-34. P. 218.
- (36) Brunelli B.—Sobre la presencia en el cuerpo glúteo, etc.—*La Medicina Italiana*, 1934.
- (37) Cornil Z., Paillas J. E.—Sur l'action hypoglycemiante de l'extrait testiculaire dans la diabete sucré.—*S. B. ses.* 2-2-35.—*Ref. Press. Med.*, número 12.—9-2-35. P. 224.
- (38) Labbé y Reaunault.—*C. R. S. Biol.* XCVI. 1927. P. 411.
- (39) Artundo.—*C. R. S. Biologie.* XCVII. 1927. P. 411.
- (40) Novoa Santos, R.—*Patología Postural.* Espasa Calpe E. Madrid 1934. P. 152.
- (41) Coller E. A., Maddock W.—The function of peripheral vasoconstriction.—*Annals of Surgery.* Vol. C. Nov. 1934. P. 983.
- (42) Puche Alvarez.—Estudios sobre el metabolismo de los glúcidos. 3. Las curvas de glucemia capilar venosa en sujetos diabéticos.—*Crónica Médica* núm. 810. 15-IX-34. P. 657.
- (43) Sezary, Hillemand y Laurent.—*Soc. Med. Hop. París. Hop. Paria* 5-11-1926. P. 1555.
- (44) Escudero P.—Diabetes aglucosúrica.—*Manuel Marín. E.—Barcelona* 1930.