

SUL DIABETE GIOVANILE MISTO FAMILIARE

del

Dott. Domenico Casa

Il caso delle sorelle R. Iolanda e R. Antonietta affette da diabete giovanile si presta a considerare una singolare diffusione familiare della malattia diabetica. Si tratta di due soggetti femminili uno di 15 anni, l'altro di 12, attualmente ricoverati nel Diabetarium Pediatrico di S. Marinella. Tale Istituto per il Diabete Infantile, della Pontificia Opera di Assistenza, è diretto dal prof. Carlo Faelli.

Le due sorelle R. sono state studiate dal punto di vista genetico nell'Istituto di Genetica Medica e Gemellologia G. Mendel dal direttore prof. Luigi Gedda che ne ha riferito in una lezione del suo corso di Genetica Clinica.

Ricerca genealogica

I nonni paterni delle candidate sono morti uno a 71 anni per neoplasia gastrica, l'altra a 72 per polmonite. Hanno avuto cinque figli: tre femmine e due maschi che sono tutti vivi e sani. Due delle tre femmine hanno avuto a loro volta tre e cinque figli, rispettivamente. Uno dei due maschi ha avuto tre figli, l'altro è il padre delle candidate che ne ha avuti dieci. È nato a San Donato di Lecce, ha 55 anni, fa il contadino, ha sempre condotto vita regolare. A 24 anni contrasse in Sardegna una malaria terzana benigna guarita rapidamente e definitivamente. Dodici anni fa fu colpito da osteo-artrosi deformante primaria dell'articolazione coxofemorale destra. Un anno dopo si è ammalato di asma.

Il nonno materno è vivo, ha 81 anni. La nonna materna è morta per trauma cranico accidentale a 51 anni. Hanno avuto sei figli: tre maschi e tre femmine che sono tutti vivi e sani. Il primo di questi ha un figlio, il secondo sette, il terzo tre, la quarta tre, la quinta due, l'ultima è la madre delle candidate. Ha 50 anni, è nata a San Donato di Lecce, sta bene. Ha avuto la malaria a 13 anni. Ha condotto normalmente a termine le sue dieci gestazioni, non ha avuto aborti. Alla terza gravidanza si è ammalata di infezione puerperale. Cinque figli le sono morti: uno a 40 giorni per gastroenterite, uno a otto mesi per causa non precisata, uno a 6 anni per diabete mellito, uno a 14 anni per diabete mellito, uno a 19 anni per diabete mellito. Due figlie sono malate di diabete mellito; i tre restanti stanno bene.

Anamnesi personale di R. Iolanda (Fig. 1)

Nata a termine da parto eutocico 15 anni fa, è stata allevata con latte materno. Normali i primi atti fisiologici, ha goduto sempre buona salute eccezion fatta per una infezione morbillosa contratta a due anni. A dieci anni, i genitori, notando che la bambina dimagriva, aveva poliuria, polidipsia, polifagia la accompagnarono all'Ospedale di Lecce. Accertato un tasso glicemico di $2,80\text{‰}$ fu posta diagnosi di diabete mellito. Nel gennaio 1953 è stata ricoverata nel Diabetarium Pediatrico di S. Marinella. All'ingresso le condizioni erano le seguenti: glicemia $4,10\text{‰}$, glicosuria 26‰ , acetone ++++. Lo stato generale notevolmente scaduto, le misurazioni antropometriche elaborate secondo il metodo degli auxogrammi di Correnti davano un ritardo nella crescita di 4 anni e 7 mesi.

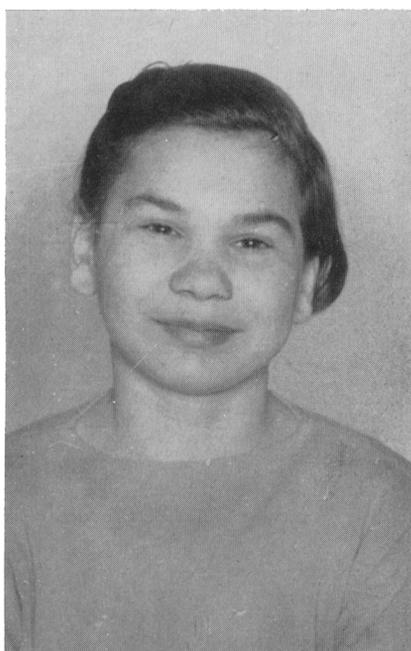


Fig. 1 - R. Iolanda

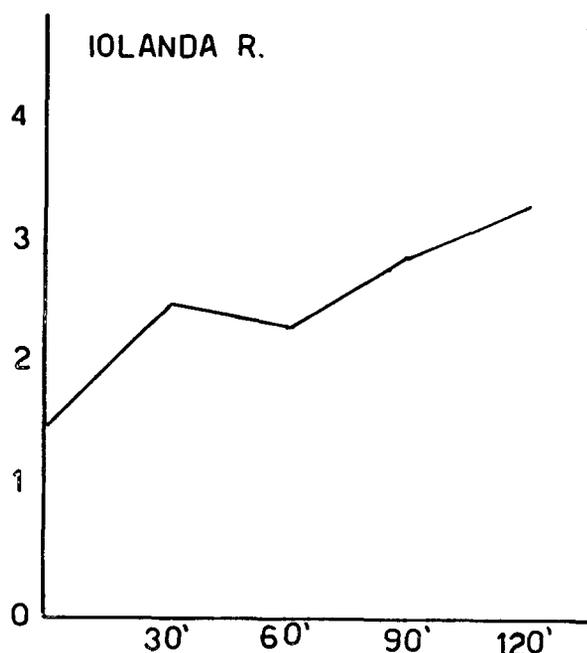


Fig. 2 - Curva glicemica di R. Iolanda

Opportunamente curata la paziente migliorava: diveniva aglicosurica nel giro di poche settimane, l'acetone scompariva dalle urine, la glicemia scendeva a $1,50\text{‰}$, valore al quale la bambina è da allora rimasta fedele. La curva glicemica da carico era, tuttavia, la seguente (Fig. 2). Non ha mai sofferto di gravi complicazioni dovute alla sua malattia, ha lamentato qualche fugace malessere ipoglicemico.

Nel maggio 1953 si è ammalata di parotite bilateralmente e con interessamento delle ghiandole sottomascellari. La temperatura ha oscillato per tre giorni intorno ai 38 gradi

e mezzo, e tutto si è risolto nel giro di una settimana senza che la glicemia manifestasse un aggravamento della malattia diabetica e senza che vi fossero complicazioni di sorta.

Nel marzo 1954, pur essendo la bambina aglicosurica, notammo che era costretta ad emettere le sue urine molto più frequentemente che per il passato. Fu accertato che la diuresi raggiungeva i 7000 cc. al giorno e che la densità era di 1002. Da allora la bambina è stata trattata con postipofisi in polvere ed attualmente la densità è di 1008 e la quantità 2100 cc.

Esame obiettivo di R. Iolanda

Cute e mucose visibili pallide, pannicolo scarso, muscolatura atonica. Micropoliadenia spiccata e diffusa. Denti in ordine, lingua impaniata, tonsille in ordine.

Alla percussione del torace si avverte una maggiore estensione della ottusità vertebrale verso l'ilo polmonare. Suono chiaro sul resto dell'ambito respiratorio. Nulla alla ascoltazione. Basi normalmente mobili.

Cuore piccolo, a goccia, centralizzato. Secondo tono aortico scoccante. Sugli altri focolai di ascoltazione toni netti. Riflesso oculocardiaco positivo. Pressione 95/50. Pulsazioni 72.

Addome ben trattabile su tutti i quadranti; all'arco costale si palpa un fegato appena debordante ma indolente. La milza non si palpa. Alvo regolare. Note di ipotiroidismo e distimismo. Ipoevolutismo ipofisario. Segni iniziali di pubertà.

Riflessi patellari presenti, torpidi.

Esame oculistico: l'esame del fondo dell'occhio ha messo in evidenza: atrofia del nervo ottico e alterazioni maculari bianche lineari. Il visus è ridotto in ∞ a 1/10.

Esame radiologico del cranio: irregolare calcificazione che circonda la parte alta della sutura coronarica. Si osserva altresì un ispessimento della teca cranica interna a tipo endocraniosico nella parte più alta del frontale. Profilo sellare normale.

Torace: adenopatia ilare S. con parziali calcificazioni ghiandolari.

Reazioni sierologiche per la lue: tutte negative.

Esame elettrocardiografico: ritmo sinusale; ecg. nei limiti della norma.

Glutationemia a digiuno:

glutatione totale	mg.	39,60	per	100	cc.	di	sangue
glutatione ridotto	»	26,40	»	»	»	»	»
glutatione ossidato	»	13,20	»	»	»	»	»

Gruppi sanguigni:

B M Rh +
C D E e

Anamnesi personale di R. Antonietta. (Fig. 3)

La storia di A. è del tutto simile a quella della sorella più anziana. Ha 12 anni. È stata sempre bene. A otto anni si è ammalata di diabete. Ricoverata nel Diabetarium nel gennaio 1953 con glicemia 3,60 ‰; glicosuria 18 ‰, acetone +++.

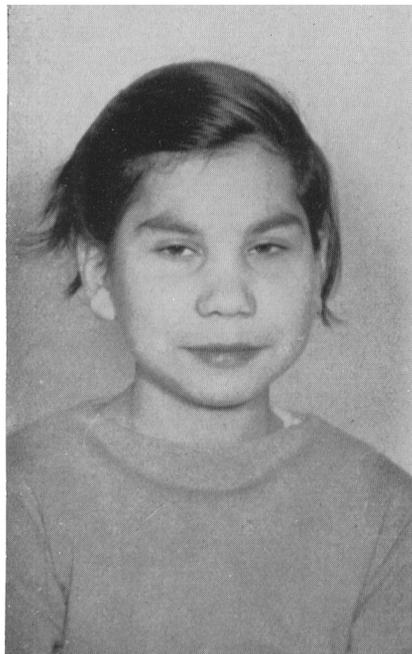


Fig. 3 - R. Antonietta

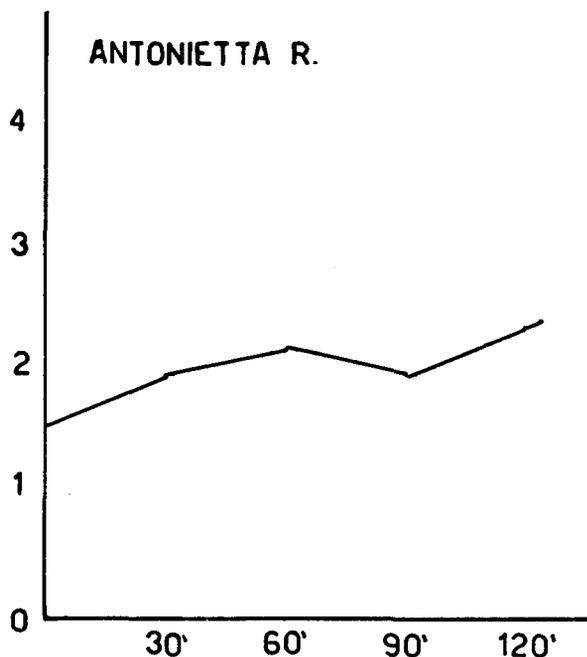


Fig. 4 - Curva glicemica di R. Antonietta

Condizioni auxologiche in ritardo sulla norma di 3 anni e 10 mesi. Ha avuto la parotite nel giugno 1953: il decorso è stato assai benigno.

Nel luglio del 1954 poiché la bambina emetteva più di 8000 cc. di urina e la densità era di 1003 venne trattata, come la sorella, con postipofisi in polvere. In seguito a tale terapia la diuresi è scesa a 1850 e la densità è salita a 1010.

La curva glicemica da carico, eseguita quando il soggetto fu sufficientemente riequilibrato, era la seguente (Fig. 4).

Esame oggettivo di R. Antonietta

Condizioni generali scadenti. Cute e mucose visibili pallide. Pannicolo adiposo scarsamente sviluppato. Muscolatura tonica e trofica. Micropoliadenia spiccata generalizzata. Denti sani, canini assenti; tonsille sane.

Suono chiaro su tutto l'ambito respiratorio. Basi normalmente mobili. Nulla all'ascoltazione. Scoliosi vertebrale dorsale a convessità destra.

Aia cardiaca nei limiti della norma. Toni netti e puri su tutti i focolai di ascoltazione. Riflesso oculo-cardiaco positivo. Pressione 90/45. Pulsazioni 68.

Addome ben trattabile e indolente. Organi ipocondriaci nei limiti. Alvo regolare. Ipocrinismo generalizzato. Nessun segno di pubertà.

Riflessi rotulei presenti, torpidi.

Esame oculistico: visus: O.D. e O.S.: conta le dita a 30 cm. Fondo dell'occhio: analogo a quello della sorella.

Esame radiologico del cranio: irregolare calcificazione che circonda la parte alta della sutura coronarica. Si osserva altresì un ispessimento della teca cranica interna a tipo endocraniosico nella parte più alta del frontale. Profilo sellare normale. Leggero opacamento dei seni frontali e parziale calcificazione della falce.

Torace: negativo.

Mani: il 4 metacarpo di S. si presenta notevolmente accorciato con irregolarità nella regione metaepifisaria per cui la diafisi appare tozza.

Esame elettrocardiografico: ritmo sinusale; ecg normale.

Reazioni sierologiche per la lue: tutte negative.

Glutationemia a digiuno:

glutatione totale	mg.	33,46	per 100 cc di sangue				
glutatione ridotto	mg.	21,18	» » »	»	»	»	»
glutatione ossidato	mg.	12,28	» » »	»	»	»	»

Gruppi sanguigni:

A_I M
C D E e

Discussione

La discussione clinica deve per ragioni di metodo precedere quella ereditaria. Riasumiamo la ricca sintomatologia morbosa che l'anamnesi, il decorso, le indagini cliniche hanno rilevato: diabete mellito, poliuria insipida, ipoevolusismo somatico, atrofia del nervo ottico, disosteogenesi. Accanto a questi elementi di immediato interesse clinico, quelli che suggeriscono le conclusive affermazioni genetiche: concordanza completa di sindromi tra le candidate e presenza eccezionale di 5 diabeti melliti nella medesima fratria.

Le sorelle R. hanno dunque un diabete misto, mellito e insipido. L'uno e l'altro sono insorti senza cause apparenti, improvvisamente, imprevedibilmente. La coesistenza dei diabeti non è eccezionale. Lowrey e Arbor ne hanno descritto un caso di 7 anni nel 1950. A me è toccata la possibilità di osservarne quattro casi. Talvolta il diabete insipido precede quello mellito, tal altra lo segue. Spesso è presente un'atrofia del nervo ottico che

va probabilmente interpretata come conseguenza di un'aracnoidite ottociasmatica. Per ragioni di topografia anatomica si pensa all'eventuale partecipazione del diencefalo. L'aracnoidite ottociasmatica ha una etiologia complessa: fattori microbici, tossici, allergici, virali, traumatici possono provocarla agendo isolatamente o congiuntamente.

È il caso di chiedersi se l'aracnoidite, che ha una evoluzione molto lenta, risalga al momento d'insorgenza del diabete e faccia parte di un unico processo morboso svoltosi alla base del cervello. Diabete mellito, atrofia ottica, diabete insipido ne costituirebbero il tripode sintomatico. La radiografia del cranio in tutte le proiezioni, comprese quelle per lo studio di dettagli quali la sella turcica e i fori ottici, è, come abbiamo sopra riferito, negativa. Il liquor pure negativo o con modica linfocitosi.

La coesistenza dei diabete ha un lato suggestivo. Conferma una serie di acquisizioni sperimentali e chimico-fisiologiche sulla importanza eccezionale dei centri vegetativi nervosi nella patologia metabolica e l'impossibilità di considerare separatamente il metabolismo delle sostanze attive, di quelle plastiche, di quelle energetiche e dell'acqua. Tutte hanno una regolazione centrale, unitaria, nell'ipotalamo.

Nel nostro caso è un elemento prezioso per la diagnosi di organo responsabile del primo diabete, di quello mellito.

Al momento dell'insorgenza avevamo il solo ipoevolutismo somatico che indiziava l'ipofisi, ora, accanto a questo elemento, si pone l'altro della poliuria insipida onde la genesi diencefaloipofisaria del diabete mellito delle sorelle R. appare estremamente probabile.

Ricordo il caso di un uomo che a 37 anni si ammala di diabete e a 51 presenta un evidente esoftalmo. È poco sensibile all'insulina ma la cura dell'ipertiroidismo giova al diabete e la glicemia scende a 1,30. Non si tratta quindi di due malattie diverse. La iperglicemia e l'esoftalmo hanno la stessa causalità tiroidea come, nel nostro caso, diabete insipido e diabete mellito hanno un comune determinismo diencefaloipofisario. Se sospendiamo il trattamento postipofisario anche la glicemia aumenta. Qualora conoscessimo meglio le funzioni diencefaloipofisarie, con un solo intervento sapremmo guarire la iperglicemia e la poliuria, come, nell'esempio citato, si riesce effettivamente a normalizzare il metabolismo basale e la glicemia con un unico trattamento.

Possiamo ora domandarci quale sia la etiologia della disfunzione diencefaloipofisaria rilevata.

Escludiamo le grandi malattie infettive croniche: non abbiamo di esse alcuna memoria anatomica o sierologica. Non vi sono nelle anamnesi personali precedenti patologici degni di nota. Abbiamo ripetutamente detto che i diabete sono insorti spontaneamente. Decorsa in entrambi i casi fisiologicamente la gestazione, le bambine sono nate sane e cresciute bene sino alle soglie della terza infanzia.

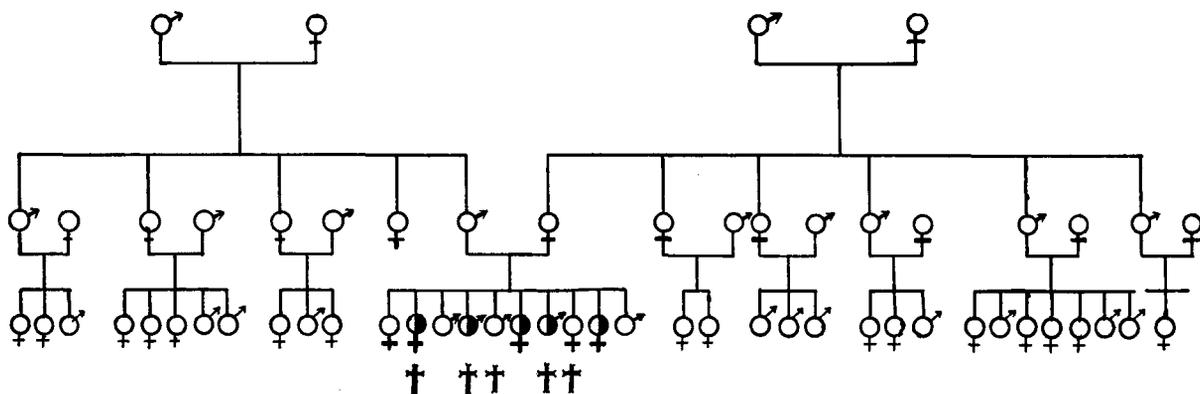
Una meningoencefalite fetale non può essere esclusa finché non avremo portato nella discussione altri importanti elementi.

Non deve essere taciuta la ipotesi virale. Ricordo che recentemente fu osservata in India una epidemia di diabete insipido descritta da Deshmukh P. L. nel 1953. L'autore pensa appunto ad una infezione virale. Forse questa ipotesi potrebbe cogliere la verità in un buon numero di malattie endocrine.

Del resto sono anche stati descritti curiosi casi di diabete mellito insorti come se si fosse avuto un contagio dal malato al sano; per esempio tra coniugi. Naturalmente tutto questo deve essere accolto con estrema prudenza.

Sin qui potremmo giungere con il solo ragionamento clinico: una serie di ipotesi sono plausibili sulla etiologia della disfunzione diencefaloipofisaria che le candidate presentano.

È a questo punto che ci rivolgiamo alla genetica per tentare una comprensione più profonda della realtà.



● Diabetici

Fig. 5 - Albero genalogico delle sorelle R.

Osserviamo l'albero genealogico delle sorelle R. (Fig. 5). Due elementi saltano all'occhio. Benchè raggruppi un considerevole numero di individui non ci sono diabetici all'infuori della fratria in oggetto. Con la fratria di A. ed I. ci troviamo improvvisamente di fronte a cinque casi di diabete giovanile, a prescindere dal fatto che altri due fratelli morti in giovanissima età possono sollevare dei sospetti. Questa constatazione ci pone di fronte ad una difficoltà. I genitori della R. sono vivi. Li abbiamo visitati e sottoposti a curva glicemica da carico ($\frac{1}{2}$ gr. di glucosio per Kg. di peso corporeo). I risultati sono nei limiti della norma (Figg. 6 e 7).

I nonni paterni sono morti a tarda età: non potevano avere il diabete. Il nonno materno ha 81 anni: è sano. La nonna materna è morta a 51 anni per trauma cranico. Se la malattia delle candidate ha un determinismo ereditario perchè non ci sono diabetici tra i loro ascendenti e collaterali?

Torniamo al nostro caso. Il ragionamento clinico ci ha guidati nell'individuare l'organo malato ma della sua disfunzione non ci ha spiegato il perchè. Abbiamo cinque casi di diabete mellito nella stessa fratria: tre di essi hanno avuto esito letale e due, sopravvissuti, sono, tuttavia, molto gravi. Vi è dunque tra i cinque casi una notevole affinità; probabilmente la stessa noxa morbosa, la stessa gravità di decorso. Come non pensare che vi sia per tutti una sola etiologia?

È certo che tutte le possibili cause che esaminammo in principio difficilmente possono essersi verificate per cinque volte di seguito. Una meningoencefalite può provocare una

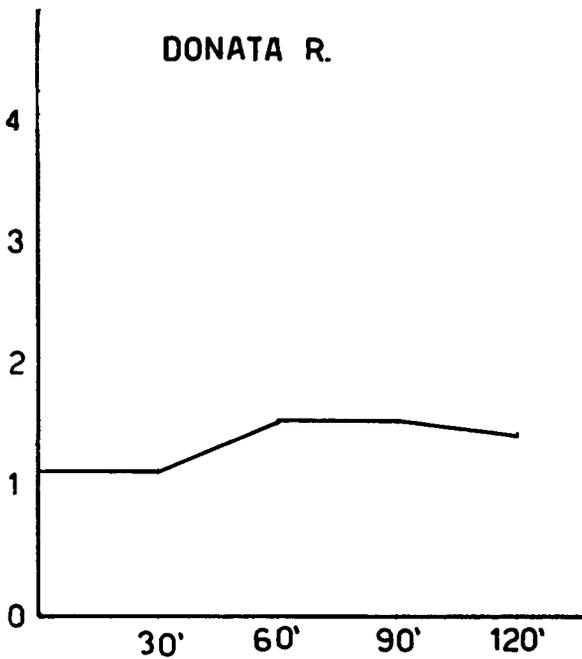


Fig. 6 - Curva glicemica della madre

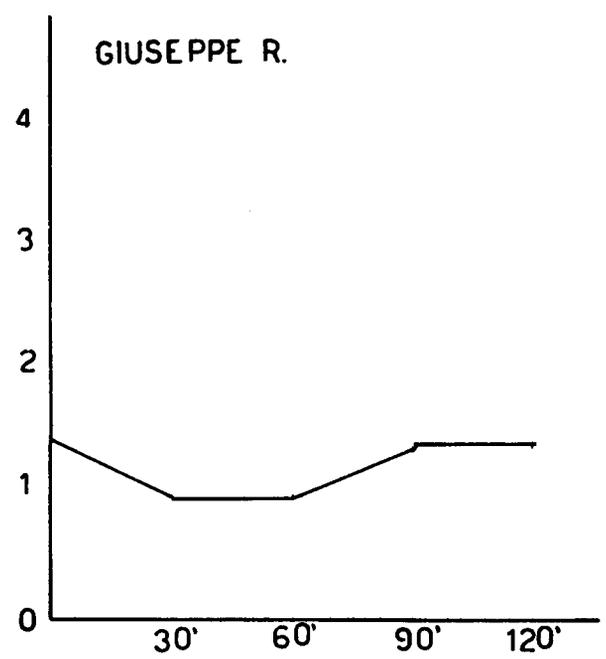


Fig. 7 - Curva glicemica del padre

alterazione diencefalica grave ma sarebbe straordinario che questa sfortunata evenienza si possa ripetere ben cinque volte. Lo stesso vale per le malattie microbiche croniche, o per le virosi, o per qualunque altro meccanismo possa essere ipotizzato per il singolo caso morboso. Dobbiamo trovare un fattore comune a tutti. La genetica clinica può esserci di aiuto. La concordanza che presentano le sorelle sopravvissute è stupefacente. Ambedue ammalano improvvisamente senza causa apparente.

È stato scritto che spesso il bambino cade diabetico dopo aver contratto una delle comuni malattie dell'infanzia ed in particolare la parotite. Ho osservato numerosi casi di parotite e debbo dire che questa modesta infezione virale ha raramente aggravato il diabete in atto. Comunque nè questa nè altre malattie infettive sono particolarmente frequenti presso i diabetici e non mi è stato riferito che avessero immediatamente preceduto l'insorgenza del male. Solo in un caso la sintomatologia clinica fu immediatamente successiva alla vaccinazione antivaiolosa onde si può fondatamente pensare che questa infezione, localizzata e artificiosamente spenta, possa tuttavia essere fattore concasuale oppure concorrente di una conseguenza grave.

Occasione più frequente che la malattia infettiva è un trauma operatorio e in specie la tonsillectomia. Non so se sia l'intervento operatorio per se stesso o l'anestesia o proprio la sede e l'organo cruentato ad avere importanza, ma è certo che tale immediato antecedente ricorre frequentemente nelle storie dei diabetici.

Un trauma psichico può avere molta importanza come sottolineato anche da altri.

Recentemente è stato pubblicato il caso di una giovinetta nella quale il diabete è insorto a pochi giorni di distanza da un incidente automobilistico che non le aveva arrecato alcun danno organico immediato. Per mio conto posso citare il caso di una giovane paziente che dopo aver corso il rischio di subire una grave violenza è divenuta diabetica.

Vi è infine un gran numero di casi in cui il diabete insorge affatto spontaneamente: come nel caso delle sorelle R. Sembra logico ammettere che questi e consimili fattori debbano venire considerati come *stress* aspecifici secondo Selye. Importanti soltanto in relazione al soggetto in generale e alla sua struttura neuroendocrina in particolare.

Ambedue le sorelle R. dopo il diabete mellito hanno manifestato una poliuria insipida insorta anche questa volta senza cause apparenti.

Il diabete insipido può essere ereditario? Weill ha trovato 35 casi di diabete insipido su 220 membri di cinque diverse generazioni della stessa famiglia. Williams ed Henry ne hanno trovati 7 casi in una famiglia di 44 persone appartenenti a 5 diverse generazioni. Per questi ultimi autori come per Waring, Kajdi e Tappan si tratta di un carattere recessivo legato al sesso come l'emofilia: colpisce solo i maschi. I bambini d'acqua da loro descritti sono insensibili alla pitressina. Forssman, dall'osservazione di numerosi casi di questa malattia presentati in diverse generazioni da tre famiglie svedesi, ritiene di poter concludere che anche la forma pituitrinosensibile del diabete insipido si eredita come un carattere recessivo legato al sesso. Secondo tale autore il diabete insipido deriverebbe oltre che da geni autosomici, da due differenti tipi di geni dell'idioscromosoma: uno per la forma pituitrinosensibile, l'altro per quella cosiddetta nefrogenetica.

Terza concordanza: ambedue le sorelle hanno la stessa atrofia del nervo ottico benchè non sappiamo quali siano i rapporti di questa lesione con la malattia principale.

Ambedue presentano lo stesso ipoevolutismo somatico.

In ambedue i casi abbiamo un diabete costituzionale, funzionale, di origine diencefalopofisaria.

Sensibili allo stesso modo alla terapia insulinica come a quella pitressinica.

I quadri clinici sono dunque sovrapponibili e la spiegazione più attendibile verte sul determinismo ereditario.

La discussione genetica del nostro caso parte dal dato incontestabile della sua familiarità, che per altro è limitato al riscontro di cinque casi in una medesima fratria. Questa circostanza è del resto largamente sufficiente a impostare la discussione dell'eziologia ereditaria.

A prescindere, per il momento, dai problemi relativi alla tara ereditaria considerata dal punto di vista del suo contenuto, osserviamo che l'assenza del quadro diabetico negli ascendenti diretti depone piuttosto per un meccanismo di trasmissione recessivo e questo corrisponde con l'ipotesi più vastamente accettata, e specialmente con quella di Hanhart, Umbert, Pincus e White.

Che poi il quadro genealogico sia del tutto silenzioso all'infuori della nostra fratria, non è reperto insolito nelle trasmissioni recessive specie quando il processo fenogenetico è altamente complesso come possiamo supporre nel caso in questione.

Qui, infatti, ci troviamo di fronte alla possibile associazione di due processi ereditari

indipendenti ma coesistenti, l'uno diabetogeno in senso stretto e cioè riferibile, come effetto fenogenetico ad una meopràgia pancreatica ereditaria e l'altro diabetogeno in senso metaipofisario. Nei nostri casi una disendocrinopatia ipofisaria è documentata da fatti diversi come l'ipoevolutismo, la poliuria insipida e la sensibilità alla pitressina.

La natura ereditaria del diabete mellito è documentata da molti autori, per esempio, dai reperti familiari di Grafe (20-30%), Grote (40%), Seckel (45%), Joslin (46%), Maranon (46%), Lafuente (30%), Faelli (29,8%), ecc.

D'altro lato la natura ereditaria del diabete insipido è stata accertata nei casi Lauritzen e Ellermann, Forsman, Weil e Camerer, Dolle, Mamou, ecc. Una menzione particolare merita il diabete insipido ereditario con ipogonadismo secondario descritto recentemente in Italia da Marinosci, con sette membri colpiti nel medesimo ceppo familiare.

Pertanto in aggiunta alle consuete ipotesi riferite a tare genotipiche che non si evidenziano in un albero genealogico (variabilità di penetranza e di espressione, fattori letali, controllo delle nascite, ecc.) si può anche pensare che nell'incontro del patrimonio ereditario del padre e della madre delle nostre candidate si siano verificate quelle associazioni genotipiche che possono sostenersi a vicenda nel determinare una sindrome diabetica così complessa, grave e frequente come nella nostra fratria. Infatti è noto che l'ormone ipofisario dell'accrescimento è diabetogeno e quindi l'associazione genotipica di una tara ipofisaria può evidenziare anticipando e aggravando una tara pancreatica che altrimenti potrebbe non raggiungere la soglia dell'espressione fenotipica. Le ricerche di Then Berg, Lemser, Pincus e White sui gemelli diabetici dimostrano che il 62,2% dei MZ è concordante e cioè che un numero non indifferente di portatori della tara (37,8%) non presentano penetranza fenotipica.

Certo è che fattori genetici o progenetici hanno resa gravissima la tara diabetogena a livello della fratria che abbiamo ritenuto opportuno di segnalare.

Conclusione

Abbiamo osservato due sorelle affette contemporaneamente da diabete mellito e da diabete insipido. Si può stabilire con certezza che ambedue le malattie sono dovute ad una disfunzione diencefaloipofisaria. Tre fratelli delle candidate sono morti per diabete mellito. La ricerca genetica ci ha permesso di individuare nei cinque casi una comune etiologia ereditaria, che spiega, ad un tempo, la sorprendente concordanza clinica delle candidate e la eccezionale comparsa di cinque diabeti giovanili nella stessa fratria.

Riassunto

L'A. presenta due sorelle entrambe malate di diabete misto giovanile: diabete mellito e diabete insipido. Esse appartengono ad una fratria dove altri tre fratelli sono morti per diabete mellito. Dopo aver discusso diverse ipotesi etiologiche, quella ereditaria sembra essere la più soddisfacente. Probabilmente nelle sorelle studiate si è verificata un'associazione di due processi ereditari indipendenti ma coesistenti.

Bibliografia

- ALLEN F. M., MITCHELL J. W.: *Arc. Int. Med.* 25, 648, 1920.
ANDREU URRA J.: *Hipófisis y diabetes*. Sevilla 1952.
BARACH J. H.: *Am. J. M. Sc.* 172, 243, 1926.
BARKER O. B., COMMONS R. R., SHELTON E. K.: *J. Clin. Endoc.* 11, 608, 1951.
CAMELIN A., GARNUNG H., LOUP R.: *B. et M. des hopitaux de Paris*. 1951 67° Ann., 23-24.
CAMMIDGE P. J., HOWARD H. A. H.: *J. Genetics*. 16, 387, 1926.
COLE V., HARNED B. K., KEELER C. E.: *End.* 28, 25, 1941.
CONDE GARGOLLO E.: *Rev. Clin. Espan.* 3, 61, 1955.
DESHMUKH P. L. J.: *Ind. Med. Ass.* 23, 3, 1953.
DOLLE W. Z. *Menschl. Vereb. U. Konstit. Lehere.* 30, 3, 372, 1951.
FAELLI C.: *Diabetologia Clínica*. 1942.
— *Il Diabete nella Medicina Sociale*. 1954.
— *Acta Med. Scand. Suppl.* 159, 1945.
FORSSMAN H. A. *J. of Human Genetics* 1, 7, 1955.
— *Acta Med. Scand. Suppl.* 159, 1945.
GEDDA: *Studio dei gemelli*. *Orizzonte Medico*, 1951.
HALDANE J. B. S. J.: *Genetics*. 41, 149, 1941.
HANHART E.: *Helvet. Med. Acta.* 14, 243, 1947.
HARRIS H.: *Ann. Eugenics*. 14, 293, 1949.
— *Proc. Roy. Soc. Med.* 42, 326, 1949.
— *Ann. Eugenics*. 15, 95, 1950.
— *Ann. Eugenics*. 15, 95, 1950.
— KALMUS H., TROTTER W. R.: *Lancet*. 257, 1038, 1949.
JOSLIN E. P.: *Journ. Am. Med. Ass.* 85, 420, 1925.
LAFUENTE A.: *Boll. Inst. Patol. Med.* 6, 121, 1951.
LANDIS H. R. M.: *Tr. A. Am. Physicians*. 36, 293, 1921.
LEVIT S. G., PESSIKOVA L. N.: *Proc. Max. Gorky Med. Biol. Inst. Mosca.* 3, 132, 1934.
LOWREI G. H., ARBOR A.: *Am. J. Of Dis. in Child.*, 80, 1, 1950.
MAMOU H.: *Sem. Hop. Paris*. 29, 26, 1306, 1953.
MARANON G.: *El crecimiento y sus trastornos*. 1953.
MARINOSCI A.: *Folia endocrinologica*. 6, 7, 1954.
MAYER J.: *Science*, 113, 746, 1951. *End.*, 50, 318, 1952.
MUNRO H. N., RATON J. C., GLEN A. J.: *Clin. End.*, 9, 48, 1949.
PENROSE L. S.: *Ann. Eugenics*. 6, 133, 1935.
— *Ann. Eugenics*. 13, 25, 1946.
— *Ann. Eugenics*. 15, 243, 1950.
PENROSE WATSON E. M.: *Proc. Am. Diabetes. A.* 5, 163, 1945.
PINCUS WHITE: *Am. J. M. Sc.* 186, 1, 1933.
RUDY KEELER: *New England J. Med.* 221, 329, 1939.
SEGALL G.: *J. Hered.* 39, 228, 1948.
SORSBY ARNOLD: *Clinical Genetics*. 1953.
TERRY M. C., SEGALL G.: *J. Hered.* 38, 135, 1947.
THOMPSON M. W., LAAKSO L. E., WATSON E. M.: *Can. M. A. J.* 63, 556, 1950.
WARING J. A., KAJDI L., TAPPAN A.: *Res. Nerv. Ment. Dis. Child. Proc.* (1936) 17, 392, 1938.
WATSON E. M., THOMPSON M. W.: *Am. J. Digest. Dis.* 18, 326, 1951.
WILLIAMS R. H., HENRY C.: *Ann. Int. Med.* 27, 84, 1947.
WYLIE MARY E. S.: *Arc. of Dis. in Child.* 28, 140, 1953.

RÉSUMÉ

L'A. présente deux sœurs, toutes les deux atteintes de diabète mixte juvénile: diabète sucré et diabète insipide.

Elles appartiennent à un groupe de frères et de sœurs, dont déjà trois frères sont morts de diabète sucré.

Après avoir discuté les différentes hypothèses étiologiques, celle de l'hérédité semble la plus vraie.

Probablement, dans le cas des deux sœurs, s'est vérifiée une association de deux processus héréditaires indépendants mais co-existants.

SUMMARY

The A. presents the case of two sisters, both affected by mixed juvenile diabetes: diabetes mellitus and diabetes insipidus.

Three of their brothers died of diabetes mellitus.

After discussing different etiological hypotheses, the A. indicates the hereditary one as the most likely.

Probably, in the case of the two sisters, there was an association of two hereditary processes, independent of one another, but coexistent.

ZUSAMMENFASSUNG

Der Verfasser stellt uns zwei Schwestern vor, die an gemischter Jugendzuckerkrankheit leiden (Diabetes mellitus und insipidus). Beide gehören einer Sippe an, aus der schon drei Brüder an Diabetes mellitus gestorben sind. Nachdem der Verfasser die verschiedensten Gründe, die Ursache der Krankheit sein könnten studiert hat, entscheidet er sich für die Vererbungsanlage. Wahrscheinlich sind bei den Schwestern zwei Erbströme, die zwar unabhängig aber doch gleichzeitig bestanden, zusammengetroffen.