



Il Policlinico

Dottori CESARE FRUGONI e GUIDO MARCHETTI

# CONTRIBUTO ALLO STUDIO DELLA LIPEMIA E LIPOIDEMIA DIABETICHE

*Estratto dal POLICLINICO, Vol. XVI-M., 1909*



ROMA

AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO",  
N. 219 - Corso Umberto I - N. 219

1909

---

*Proprietà letteraria*

---

---

Roma, 1909 — Tipografia Nazionale di Giovanni Bertero e C.

CLINICA MEDICA GENERALE DI FIRENZE

diretta dal Sen. Prof. P. Giacco

## Contributo allo studio della lipemia e lipoidemia diabetiche

per i dottori CESARE FRUGONI, assistente e GUIDO MARCHETTI, aiuto (1).

Abbiamo osservato e fatto oggetto di studio un caso di lipemia con lipoidemia diabetica straordinariamente intensa e di sì alto grado quale nella medica letteratura non trova riscontro; per la rarità e l'importanza dell'osservazione, per gli interessanti reperti ottenuti dalle indagini chimiche ed istopatologiche eseguite e le varie deduzioni che nei riguardi patogenetici, clinici e critici se ne possono trarre, stimiamo opportuno di esporre i nostri risultati, adottando fin d'ora anche la denominazione — già avanzata del resto da Klemperer ed Umber — di « lipoidemia » da unirsi a quella di lipemia, in considerazione della forte percentuale di colesterina e di lecitina riscontrata nel nostro ed in analoghi casi.

I dati che in proposito fornisce la letteratura sono relativamente scarsi, chè punto frequenti a riscontrarsi sono i casi di lipemia diabetica di alto grado e questi allora, per lo più, sogliono stabilirsi rapidamente ed in rapporto con l'insorgere di un coma terminale che rende difficili, di breve durata e di solito incomplete l'analisi e l'osservazione e inattuabile poi quel complesso di ricerche che in simili casi sarebbe aspirazione scientifica di poter

(1) Gli AA. hanno parte eguale nel lavoro di ricerca e di compilazione.

Del presente lavoro è stata pubblicata nota preventiva nella « Berliner Klinische Wochenschrift », 1908, n. 41, pag. 1844.

eseguire: in nessun ammalato infatti furono praticate ricerche complete sul ricambio materiale nè istituiti su larga scala tentativi di modificata dietetica o altro.

Quando raggiunge proporzioni molto considerevoli (oltre il 50  $\%$  di estratto etero), la lipemia è quasi sempre diabetica (Hess ne descrisse un esempio anche in corso di diabete bronzino) e se pure è esatto il considerare che il grasso del sangue in molteplici condizioni sia fisiologiche o relativamente tali (quali un abbondante pasto abnormemente ricco di materiali grassi, gravidanza, inanizione), che patologiche (quali l'alcoolismo cronico, la tubercolosi polmonare, l'avvelenamento per fosforo, ecc.), può superare e in notevoli proporzioni la quantità media del grasso del sangue che — anche secondo le recenti determinazioni di Bönninger e di Rumpf — oscilla dal 2-10  $\%$ , rimane tuttavia come ormai stabilito il fatto che mai lipemia che non fosse diabetica raggiunse il cospicuo grado che in questa si è volta a volta potuto riscontrare e che vale a profondamente mutare i caratteri fisici e chimici del sangue.

Non ci soffermeremo quindi che a trattare della lipemia in corso di diabete, o meglio — per includere senz'altro una constatazione di fatto — in corso di grave intossicazione diabetica, giacchè l'osservazione clinica (Schwarz, Von Noorden) ha fatto rilevare che se da una parte una lipemia intensa non è costante e forse neppure frequente nelle forme di diabete grave con acidosi, dall'altra però — quando esiste — suole insorgere nella massima parte dei casi in uno stadio di intossicazione acida avanzata e in connessione con l'esplosione più o meno precoce ed improvviso del coma. Il Von Noorden anzi, avendo avuto la singolare fortuna di osservare un caso di lipemia (40  $\%$  di estratto etero) a lungo decorso, notò che questa subiva forti oscillazioni in rapporto direttamente proporzionale con lo stato generale sì che, essendosi verificate alternative varie di scomparsa e riapparso di periodi comatosi, intercalati da altri di relativo benessere, anche la lipemia a sua volta ed in coincidenza si dileguava o di nuovo si stabiliva dipendentemente sempre dallo stato di generale intossicazione, finchè il paziente non soggiacque ad una crisi di coma. Tale rapporto però si dà solo per la lipemia di grado notevolmente elevato poichè — come le sistematiche e comparative ricerche di Unger e Klemperer ci hanno appreso — un modico e discreto grado di lipemia è nel diabete non infrequente e — purchè non raggiunga gradi elevati — può protrarsi a lungo, anche per qualche mese, compatibilmente con relativo benessere dell'individuo e senza che il paziente debba di necessità soggiacere di poi all'acidosi; sicchè concludendo, mentre la lipemia intensa è quasi sempre associata all'acidosi, questa non porta nè necessariamente, nè frequentemente alla lipemia.

La cifra massima che la letteratura registri è data da Neisser e Derlin

che in un campione di sangue ottenuto per salasso trovarono (estrazione col Soxlet) gm. 197.10  $\frac{1}{100}$  di sostanze grasse; ma siccome con l'estrazione eterea vengono trascurate le quantità di grasso legate all'albumina, volendo invece anche queste includere nel computo, gli AA. — in base alla differenza tra il grasso del sangue ottenuto da Jaksch con estrazione eterea (0.5-1.6  $\frac{1}{100}$ ) e quello ricavato da Bönninger (7.5-8.5  $\frac{1}{100}$ ) mediante precedente trattamento con alcool assoluto e procedimento analogo a quello usato per la determinazione del grasso negli organi, e aumentando quindi proporzionalmente i valori del 7  $\frac{1}{100}$  — portano la cifra da 197  $\frac{1}{100}$  a 204  $\frac{1}{100}$ . Ottennero anche il 244  $\frac{1}{100}$  dal sangue tolto dal cuore all'autopsia, ma gli AA. stessi non danno a questa cifra valore, asserendo di aver preso lo strato liquido superiore cremoso quale nel cadavere ed altresì *in vitro* si separava per sedimentazione spontanea in guisa da togliere al sangue il carattere di una emulsione omogenea, determinandone una affatto ineguale distribuzione dipendentemente dalla parte contenente (vaso sanguigno, cavità cardiaca, tubo da saggio) e dalle leggi di gravità. Cifre del pari elevatissime sono date da Fischer che nel sangue tolto dal cadavere (non fece ricerche *in vitro*) determinò il 183.93  $\frac{1}{100}$  di estratto eterico, con notevole aumento della colesterina (4.78  $\frac{1}{100}$ ) e — tralasciando come inattendibili i dati di Graupner e Degenhardt i quali, non già per determinazione ma in base al criterio evidentemente errato dell'altezza dello strato cremoso, giudicarono esservi nel loro caso il 205  $\frac{1}{100}$  di grasso — trovarono il 150  $\frac{1}{100}$  di estratto eterico Stadelmann, 117  $\frac{1}{100}$  Lecann, 110  $\frac{1}{100}$  Mareschka, 80  $\frac{1}{100}$  Krause, 74  $\frac{1}{100}$  Sepek, 67  $\frac{1}{100}$  Müller, 65.59 Comessatti nella clinica nostra, 64.3 Zandy 60.5  $\frac{1}{100}$  Chatin e Sandras, 50  $\frac{1}{100}$  Bertazzi e Christison, 45  $\frac{1}{100}$  Traill e cifre minori Klemperer e Umber (al massimo 45.919  $\frac{1}{100}$ ), Simon (36.4), Rauch (34  $\frac{1}{100}$ ), Babington (30  $\frac{1}{100}$ ), Dann e molti altri ancora. Aggiungeremo che Hewson e Sedel determinarono fino al 61.26  $\frac{1}{100}$  di grasso nel sangue di oche sottoposte a particolari pratiche ingrassanti, che Gerhardt trovò il 123  $\frac{1}{100}$  in un cane con diabete spontaneo e necrosi del pancreas pur avendo fatta la determinazione dopo un digiuno di 24 ore, e che Spek infine afferma potersi riscontrare — per quanto eccezionalissimamente — forte lipemia anche nel normale e ciò in base ad un caso da lui osservato di un uomo apparentemente sano e che, durante un mese, in ripetuti salassi, diede siero di sangue chilooso con grasso da 22-70  $\frac{1}{100}$  (non dà però come eseguito l'esame di urine del paziente!).

Fra i dati poi risultanti dalle determinazioni, nota costante ed importantissima della lipemia diabetica è la forte ed affatto inconsueta percentuale di colesterina e di lecitina: così Fischer trovò il 4.78  $\frac{1}{100}$  di colesterina, Klemperer e Umber fra i numerosissimi casi studiati ebbero dal siero 9.14  $\frac{1}{100}$  di colesterina e 5.425 di lecitina in un caso in cui l'estratto eterico era di 45.919  $\frac{1}{100}$  6.585 di etere colesterinico e 1,093 di lecitina in un'osservazione

con 17  $\frac{0}{100}$  di estratto eterico; 5.912  $\frac{0}{100}$  di etere colesterinico in un altro caso con 10.32 di estratto eterico, e cifre scalarmente minori si hanno dagli stessi e da altri AA. (Krause, ecc.). Sicchè Umber e Klemperer concludono che la lipemia è in parte dovuta a reale aumento della colesterina e della lecitina e per circa una metà a vero aumento di grasso: in due dei loro casi pertanto il grasso non sorpassava la norma (era dal 4-6  $\frac{0}{100}$ ) mentre il valore della colesterina era 3-4 volte il normale.

Allorquando la lipemia è molto intensa ed in rapporto con la particolare composizione, il sangue muta completamente di aspetto, si offre torbo, denso, opaco, di colore latteo e, lasciato a sè in un tubo da saggio o centrifugato, lascia separare un sedimento di tinta sanguigna (parte corpuscolata) sopra del quale galleggia un denso strato biancastro, come di crema.

I visceri che ne sono impregnati, i vasi stessi quindi assumono un aspetto particolare « wie wenn sie theilweise mit Oelfarbe bestrichen wären » (Neisser e Derlin), a tal segno che Krause riferisce di due ammalati in stato comatoso nei quali un particolare reperto oftalmoscopico e cioè il rilievo di vene e arterie presentandosi come cordoncini biancastri, gli uni dagli altri non differenziabili, svelò uno stato di lipemia di alto grado (rispettivamente 70 e 80  $\frac{0}{100}$ ) e che Fischer, in analogo caso, si avvide dell'esistente lipemia perchè « die Blutgefäße der Retina sind als helle streifen sichtbar »; e per vero i vasi addominali del nostro ammalato davano all'autopsia l'impressione quale si trae dai vasi chiliferi turgidi di chilo di un animale laparatomizzato in pieno periodo digestivo.

Ma se tali gradi estremi hanno peculiare importanza per ciò che rappresentano un indubbio, profondo e grave perturbamento del ricambio organico e delle condizioni biologico-chimiche del mezzo di cui i tessuti sono impregnati e dal quale traggono i loro principi energetici, e per ciò che rappresentando per così dire l'esagerazione schematica del sintoma ne permettono una più agevole analisi, non meno interessanti nè privi di valore sono i casi minori nei quali la lipemia, essendo lieve e gradualmente minore fino a confondersi con le condizioni normali, offre tutti i vari gradi di passaggio e differenze più quantitative che qualitative ed anche perchè, essendo di più lunga durata e quindi soggetta a più prolungata osservazione, lascia più da vicino analizzare l'oscura patogenesi del sintoma. Di questo pertanto, del suo significato clinico a sè e nei rapporti col coma, delle chimiche determinazioni, delle varie questioni e problemi (potere lipolitico del sangue, comportamento della lipasi, colesterinemia, lecitinemia, ecc.) che al suo determinismo si riferiscono, ci riserbiamo di trattare soltanto più avanti nella discussione critica generale e della nostra osservazione e sulla base altresì dei dati da noi stessi ottenuti.

Passiamo quindi, rapidamente ed in succinto, all'esposizione dei fatti:

T... A..., di anni 13, colono, da Prato, è accolto nella nostra clinica il 10 gennaio 1908. Appartiene a famiglia sana, ha genitori viventi e robusti e offre anamnesi personale affatto negativa, se si eccettua che soffrì di pertosse a 7 anni e che fin dalla prima età fu forte mangiatore. È ammalato da 4 mesi soltanto: dopo un breve periodo febbrile durato quattro giorni, interpretato dal curante come di origine gastro-intestinale e verificatosi alla metà del settembre ultimo scorso, residuò una invincibile e profonda debolezza, sete viva, ripugnanza al cibo. L'appetito però dopo qualche settimana non solo si ripristinò, ma si fece vorace, senza che lo stato generale mostrasse tendenza a migliorare in proporzione, chè anzi le forze decadevano sempre di più e insorgeva rapido e profondo dimagrimento. In quest'epoca (ottobre) essendosi stato riscontrato che le urine contenevano zucchero, fu istituito adeguato trattamento dietetico e curativo, dal quale il paziente sulle prime trasse vantaggio, anche avendo guadagnato in peso. Ma verso la fine di dicembre il decadimento generale, la prostrazione, il dimagrimento si riaccentuarono, la poliuria già da tempo notata si fece più manifesta e così pure il senso di fame e di sete mentre contemporaneamente insorgeva uno stato particolare di torpore e di sonnolenza che indussero la famiglia a trasportare l'ammalato nella nostra clinica.

*Riassunto dello stato presente.* 11 gennaio 1908. — Il ragazzo è di statura piuttosto alta, ha scheletro regolarmente conformato, masse muscolari estremamente ridotte ed ipotoniche, pannicolo adiposo quasi scomparso, mucose rosee, cute pallida, sottile, poco elastica, arida, in parte desquamata e mostrante qua e là piccole papule rossastre. Polso 76, ritmico, uguale, facilmente compressibile; pressione arteriosa mm. 105 di Hg. (Riva-Rocci). Respiro 26, a tipo costo-addominale. Peso del corpo 31.100. Apiressia.

La psiche è generalmente lucida, solo notandosi talora, specie nel pomeriggio, un lieve torpore con tendenza alla malinconia. Il paziente si lamenta di debolezza estrema, sete viva, senso insaziabile di fame. Esiste lieve blefaroptosi bilaterale di uguale grado; le pupille sono midriatiche ma bene reagenti; l'esame del fondo oculare diede « manifesto emaciamento del pigmento retinico, papille pallide ». Alito fortemente acetico. Gangli linfatici delle regioni cervicali laterali modicamente ingrossati. Nulla degno di speciale rilievo all'esame, sistematicamente praticato, del torace e addome che è alquanto tumido; i visceri toraco-addominali si mostrano all'esame fisico perfettamente normali. Alvo regolare. Poliuria (4-5 litri al giorno). Senso di grande fiacchezza agli arti superiori ed inferiori; molto torpidi i riflessi tendinei agli arti superiori; riflessi patellari ed achilleo appena provocabili bilateralmente. L'esame delle varie forme di sensibilità dà integre le superficiali; per la sensibilità vibratoria si trova invece ipoestesia del segmento lombare e sacrale del rachide, su tutto il bacino e agli arti inferiori, e anestesia quasi assoluta dal terzo inferiore della gamba in basso. Il senso barico è pure compromesso agli arti inferiori, ma in grado assai minore; nulla a carico del senso di posizione.

L'esame cromocitometrico del sangue dà il seguente reperto:

Emoglobina 65 %.

Globuli rossi = 3.200.000. —

Globuli bianchi = 6900.

Rapporto = 1 : 463.

Valore globulare = 1.01.

L'esame istologico dei globuli rossi e bianchi non offre peculiari deviazioni della norma.

Il paziente viene messo a dieta comune, e l'esame delle urine delle 24 ore fa rilevare:

Quantità = cc. 5500.  
 Colore = giallo pallido.  
 Aspetto = limpido.  
 Densità = 1042.  
 Reazione = fortemente acida.  
 Cloruri = scarsi.  
 Fosfati alcalini e terrosi = scarsi.  
 Solfati = normali.  
 Urea = gr. 7.20  $\frac{\text{gr.}}{\text{100}}$  = totale gr. 39.60.  
 Albumina = gr. 0.20  $\frac{\text{gr.}}{\text{100}}$  = totale gr. 1.10.  
 Glucosio = gr. 50  $\frac{\text{gr.}}{\text{100}}$  = totale gr. 275.  
 Acetone = assai abbondante.  
 Acido etildiacetico = presente in copia.  
 Pigmenti biliari = assenti.  
 Sangue = assente.  
 Urobilina = tracce.  
 Indacano bleu = traccie.  
 Indacano rosso = assente.

*Sedimento*: scarso, costituito da cristalli di acido urico e di ossalato di calcio, da scarsi cilindri ialini, qualche raro cilindro granuloso: non cellule renali.

Si procede allora alla graduale soppressione degli idrati di carbonio dalla dieta del nostro paziente: questa a partire dal 15 gennaio viene così stabilita:

1 piccolo pollo.  
 Carne di vitello gr. 400.  
 Uova n. 4.  
 Abbondante verdura.

Contemporaneamente si somministrano alcalini in forti dosi (12-15 gm. di bicarbonato sodico sciolto in acqua di Uliveto) e si intraprende una cura ricostituente (per via ipodermica) a base di arsenico e fosforo.

In tal modo si ha rapidamente un miglioramento nelle condizioni generali del paziente, nonostante che il peso corporeo sia diminuito ancora di 1 kg. e che sia leggermente aumentato il grado di anemia (Hb = 50 %; globuli rossi 2,650,000; globuli bianchi 8000; rapporto 1 : 331; valore globulare 0.93).

La quantità delle urine scende a 3 litri circa giornalieri, il glucosio urinario s'abbassa fino a gm. 46 *pro die*, invariata permane l'albuminuria e il reperto microscopico del sedimento, mentre però assai intense appariscono le reazioni dell'acetone e dell'acido etildiacetico.

Tale stato di cose osservasi fino al 26 gennaio, dal qual giorno si inizia un periodo di progressivo decadimento delle condizioni fisiche e psichiche dell'ammalato, il quale, eludendo la vigilanza degli infermieri, infrange ripetutamente la dieta assegnatagli con furti di pane e di minestra agli ammalati vicini. Si elevano di nuovo la poliuria (4300-5000 cc.) e la glicosuria (70-100 gm. *pro die*), rapido progredisce il dimagrimento (si che il peso corporeo scende a kgm. 28.600), la psiche si fa torpida, intontita, sonnolenta.

Il giorno 2 di febbraio, al mattino, a digiuno, allo scopo di esaminare il sangue sia dal punto di vista fisico che chimico, si pratica il salasso, però,

attesa la piccolezza delle vene superficiali delle braccia e l'assai bassa pressione sanguigna, non si riesce ad ottenere (con due incisioni venose) che 35 cc. di sangue il quale apparisce assai denso, cremoso, lattescente. Dobbiamo quindi limitare il numero delle indagini. Riguardo alla tecnica seguita riferiamo qui solo quella usata per la valutazione dei grassi e dei corpi lipoidi perchè ancor oggi assai discussa e rimandiamo per i metodi di determinazione del punto di congelamento, della viscosità, del peso specifico, ecc. (oramai ben noti e generalmente accettati) ai trattati recenti di chimica fisica biologica.

15 cmc. di sangue si aggiungono con 250 cmc. di alcool assoluto, agitando ripetutamente: quindi si pone la miscela a bagno-maria per un'ora circa: dopo raffreddamento si filtra e si lava parecchie volte il filtro con alcool assoluto. Il residuo (coagulo), ben bene sminuzzato, si esaurisce con etere etilico in apparecchio estrattore Soxhlet. Si evapora a mite calore l'estratto alcoolico; il residuo si estrae molte volte con etere etilico. Si uniscono le due soluzioni eteriche le quali contengono gli acidi grassi, i grassi neutri, la lecitina, la colesterina. I saponi rimangono nel residuo, dal quale si asportano con acqua calda: si tratta l'estratto acquoso con acido cloridrico (fino a manifesta reazione acida), si riscalda a bagno-maria per mezz'ora e quindi, dopo raffreddamento, si estrae ripetutamente con etere etilico in separatore. Evaporando la soluzione eterica si avranno come residuo gli acidi grassi dei saponi che previo essiccamento, prima nella stufa a 50° C. poi nell'essiccatore ad acido solforico, vengono determinati per pesata.

Si evapora quindi la soluzione eterica, la quale contiene gli acidi grassi, i grassi neutri, la lecitina, la colesterina. Per separare dal residuo gli acidi grassi lo si tratta con soluzione allungata di carbonato sodico che li satura rimanendo inalterate le altre sostanze.

Il liquido acquoso che contiene i sali degli acidi grassi si aggiunge con acido cloridrico: si agita più volte con etere il miscuglio e si evapora a secco la soluzione eterica in una capsuletta tarata: dal peso totale sottraendo quello della capsula si ottiene il peso degli acidi grassi.

Il residuo costituito da grassi neutri, lecitina e colesterina viene poi addizionato con soluzione alcoolica di potassa caustica e tenuto a bagno-maria fino a secchezza: i grassi sono trasformati in saponi solubili. Il nuovo residuo si allunga con acqua e si sbatte fino a totale esaurimento con etere che scioglie la colesterina e la lecitina ma non scioglie o quasi i saponi. Si evapora l'etere e si avrà come residuo la lecitina e la colesterina.

Quindi se dal peso del miscuglio dei grassi neutri, della lecitina e della colesterina si sottrae il peso di queste due ultime sostanze si avrà il peso dei grassi neutri.

Conoscendo il quantitativo della lecitina per differenza si avrà quello della colesterina.

Per il dosaggio della lecitina, eseguito su un altro campione di sangue, abbiamo adottato il procedimento indicato da Salkowski e che è il seguente:

10 cmc. di sangue addizionati con 200 cmc. di alcool al 93 % vengono posti per circa mezz'ora a bagno-maria. Raffreddata la miscela, si filtra: il residuo (cioè il coagulo), dopo accurato sminuzzamento, si estrae nuovamente con alcool, tenendo la miscela per 24 ore circa in termostato, quindi di nuovo si filtra, si tratta il residuo con alcool a bagno-maria per circa mezz'ora e così di seguito parecchie volte.

Si riuniscono insieme tutti i filtrati: quindi, evaporato l'alcool, si riprende il residuo con alcool assoluto, si filtra, si estrae di nuovo il residuo, ecc., e così si continua fino a che non rimane più alcuna parte insolubile in alcool.

Nell'ultimo filtrato si trova in tal modo la lecitina, insieme solo ad alcuni sali che si precipitano aggiungendo un egual volume di etere e lasciando depositare per 24 ore. Di poi si filtra, si evapora il filtrato e il residuo (trasportato in una capsula di platino con alcool che poi si evapora) viene addizionato con nitrato sodico e carbonato sodico purissimi, e bruciato fino al color bianco. Nel residuo della calcinazione si determina l'acido fosforico sia dal fosfomolibdato ammonico, sia dal pirofosfato di magnesio che si ottengono con i procedimenti ben noti della chimica generale. Dal  $P_2O_5$  ottenuto si calcola la lecitina sapendosi che 100 parti di essa contengono gm. 8.798 di  $P_2O_5$ .

Esposti riassuntivamente i metodi impiegati riuniamo i dati ottenuti (dal sangue in toto) nella seguente tabella:

Punto di congelamento ( $\Delta$ ) = 0.84.

Coefficiente di viscosità:

sangue = 19.2.

siero = 18.1.

Peso specifico = 1052.

Alcalescenza = gm. 0.213 % di Na OH (metodo di Zuntz).

Sostanze fisse = gm. 45.70 %.

Ceneri = gm. 0.514 %.

Estratto etereo = gm. 27 %.

Grasso totale = gm. 25.426 %, cioè:

1° acidi grassi dei saponi ecc. gm. 3.45 %.

2° grasso neutro gm. 21.976 %.

Colesterina = gm. 1.063 %.

Lecitina = gm 0.511 %.

100 gm. quindi di estratto etereo contengono:

|               |       |        |
|---------------|-------|--------|
| Grasso totale | = gm. | 94.170 |
| Colesterina   | = »   | 3.938  |
| Lecitina      | = »   | 1.892  |

100.000

Nello stesso giorno in cui fu prelevato il sangue si ebbero i seguenti reperti all'esame delle urine:

Quantità = cmc. 4000.

Colorito = giallo pallido.

Aspetto = piuttosto torbido.

Densità = 1028.

Reazione = acida.

Acidità (metodo di Freund) = 60 %.

Urea = gm. 9.80  $\frac{0}{100}$  = totale gm. 39.2.

Ammoniaca (metodo di Schlösing) = gm. 0.8075  $\frac{0}{100}$  = totale gm. 3.23.

Albumina = gm. 0.25  $\frac{0}{100}$  = totale gm. 1.

Glucosio = gm. 17  $\frac{0}{100}$  = totale gm. 68.

Acetone (metodo di Messinger-Huppert) = gm. 2.27  $\frac{0}{100}$  = totale gm. 9.08.

Acido etilidiacetico = reazione evidentissima.

Acido  $\beta$  ossibutirrico (metodo di Külz) = gm. 7.865  $\frac{0}{100}$  = totale gm. 31.46.

Grassi = gm. 0.875  $\frac{0}{100}$  = totale gm. 3.50.

Esame microscopico del sedimento: discreto numero di cristalli di acido urico, di cilindri ialini: rari cilindri granulosi: abbondanti batteri.

Il giorno 4 di febbraio il paziente accusa dolori assai vivi al quadrante inferiore sinistro dell'addome che è tumido, meteorico, assai sensibile alla pressione anche superficiale: aumenta fortemente lo stato di sopore nonostante la somministrazione generosa di eccitanti (caffaina, stricnina) per via ipodermica. Due ipodermoclisi con soluzione fisiologica di carbonato sodico non sortiscono alcun effetto. Al mattino del 5 lo troviamo in piena incoscienza e risoluzione, cianotico, con estremità perfrigerate: le pupille sono midriatiche e rigide, il polso frequente (135), piccolo, ineguale con qualche aritmia. I toni cardiaci sono deboli e velati, il respiro, di frequenza presso che normale (22), è profondo con inspirazioni prolungate ed espirazione spastica senza peculiari modificazioni del ritmo.

Muore alle ore 10 senza aver assunto cibo da circa 24 ore.

Crediamo opportuno di riferire altresì i risultati di alcune ricerche eseguite sul sangue ottenuto dal cadavere all'autopsia fatta 22 ore dopo la morte. Date le alterazioni dei rapporti tra i vari elementi costitutivi, a causa della avvenuta sedimentazione spontanea *post mortem*, e dato che non di rado il campione prelevato lo fu solo dal soprastante strato cremoso, le determinazioni non hanno che un valore relativo, onde abbiamo ristrette le indagini alla valutazione della percentuale delle varie sostanze componenti l'estratto etero del sangue.

Pur tuttavia anche così limitate esse sono risultate assai interessanti perchè hanno confermato i reperti avutisi durante la vita del paziente.

La quantità di sangue notevole (200 cmc.) che potemmo estrarre ci permise di fare varie valutazioni e quindi di accostarci il più possibile alla realtà.

I valori che qui sotto esponiamo sono appunto la media di tre determinazioni:

Estratto etero su 100 gm. di sangue = gm. 34.

Grasso totale = gm. 31.946, e cioè:

1° acidi grassi dei saponi ecc. = gm. 4.950.

2° grasso neutro = gm. 26.996.

Colesterina = gm. 1.41.

Lecitina = gm. 0.644.

In 100 gm. di estratto etero sono contenuti cioè:

Grasso totale = gm. 93.950

Colesterina = » 4.157

Lecitina = » 1.893

gm. 100,000

*Necropsia* eseguita il mattino seguente (6 febbraio 1908) dal prof. Picchi, aiuto alla Cattedra di Anatomia patologica, alla presenza del prof. G. Banti (1) (riferiamo solo i dati più salienti e più interessanti).

Scheletro regolare, nutrizione assai scadente. Nello speco vertebrale e nella scatola cranica il liquido cefalo-rachideo è lattescente, i vasi venosi sono ripieni di sangue roseo e in alcuni punti mostrano avanzi di coaguli di colore biancastro; il sangue che esce da questi vasi ha l'aspetto di emulsione di grasso. Nel cervello, in tutta la sostanza bianca tanto nel corpo calloso, come nel

(1) I pezzi furono dal chiarissimo prof. Banti presentati e illustrati nella seduta del 13 febbraio 1908 dell'Accademia medico-fisica fiorentina (vedi *Sperimentale*, 1908, fascicolo I-II, p. 195).

centro ovale e in corrispondenza dei fasci della capsula interna, si osservano numerose, piccole e confluenti punteggiature emorragiche. Aperto il cadavere si nota aspetto lattescente del contenuto vasale specialmente nelle vene del mesentere e del grande omento che hanno l'aspetto di cordoni biancastri. Il liquido pericardico è leggermente aumentato, limpido, giallastro. Il cuore, di volume normale, mostra ben marcata una iniezione bianca di tutti i vasi visibili. Attraverso la sottile parete muscolare delle orecchiette poi si vede trasparire il contenuto biancastro di queste, tanto che l'auricola risulta finamente disegnata da strie bianche corrispondenti ai punti di maggior sottigliezza. Il sangue che fuoriesce dai grossi vasi recisi si presenta misto a masse bianco-giallastre rappresentanti grasso impigliato nel coagulo fibrinoso posto nelle parti superiori del contenuto del lume vasale. I polmoni sono di colorito piuttosto pallido in ispecie nei lobi superiori; il sangue che sgorga dalle superfici di sezione, è di colorito più cupo di quello che non sia il sangue riscontrato nella circolazione generale.

Nell'addome in tutto lo spessore del grande omento, del mesentere e del mesocolon si trova marcatissima la già detta iniezione lattescente vasale. Il fegato, alquanto aumentato di volume, presenta sulla superficie superiore chiazze gialle assai estese che si approfondano per qualche centimetro nell'interno dell'organo; esse corrispondono in parte agli spazi portalì. Il sangue che sgorga dalle superfici di sezione è in tutto simile al sangue osservato nel resto del cadavere. La milza è piccola, di un particolare colore giallo-pallido-cinereo come di crema; la superficie di taglio è asciutta e i follicoli non sono distinguibili. I reni sono aumentati di volume, pallidi, con poca netta distinzione tra sostanza corticale e midollare; al raschiamento danno succo lattescente. Tumefazione della mucosa intestinale con arrossamento e tumefazione dei follicoli solitari. Le capsule surrenali sono grosse senza visibili alterazioni. Il pancreas è diminuito di volume, molle, flaccido e sulle superfici di sezione appare di colore giallastro. I lobi ghiandolari sembrano come atrofici in un connettivo lasso talchè sono fra di loro facilmente spostabili. Il midollo osseo è pallido roseo, non presenta zone di tessuto adiposo visibili, ma bensì offre contenuto liquido lattescente.

*Indagini istologiche.* — A scopo di brevità, per evitare inutili ripetizioni e a causa del reperto affatto particolare a carico del sangue in tutto il sistema vasale, crediamo opportuno — con insolita distribuzione di materia — dire prima di questo.

*Sangue.* — Raccolto dal cadavere e lasciato in riposo, nei tubi si separano due strati, uno inferiore che risulta formato dagli elementi propri del sangue, uno superiore alto, cremoso, denso, opaco, di colore bianco-giallastro. Esaminato, questo si mostra costituito null'altro che da una enorme quantità di goccioline rotondeggianti, a contorni nettissimi, delle più varie dimensioni da minutissime fino alla grossezza di un globulo rosso, di colorito giallastro-pallido e fortemente rinfrangenti la luce se esaminate a fresco e colorantesi invece intensamente in nero o in rosso-giallastro se rispettivamente trattate con acido osmico o con Sudan III; si sciolgono in etere; si tratta evidentemente di gocciole grassose. A causa della loro presenza pertanto anche le sezioni istologiche conferiscono al lume vasale, sia di vasi isolati che viscerali, un aspetto affatto particolare. Notasi, anzi tutto, che la loro distribuzione non è uniforme e ciò tanto più quanto maggiore è il calibro del lume, e che mentre in alcuni punti i vasi contengono un coagulo di aspetto poco più che normale, in altri invece sembrano contenere soltanto una sospensione grassosa, il che evidentemente dipende dalla spontanea sedimentazione o stratificazione avvenuta nelle ore intercorse tra il decesso e la necropsia, mentre invece uno stato di me-

scolanza piuttosto uniforme ancora si osserva nei piccoli vasi. Facendo colorazioni elettive per i grassi (soluzioni o vapori osmici, Sudan III, Scharlach R., tintura di alcanna), su sezioni per congelamento o da paraffina o da celloidina, specie se piuttosto spesse, i vasi disegnansi altrettanto bene come si fosse praticata una iniezione vasale (vedi, per esempio, la annessa microfotografia di un glomerulo renale), ed i visceri in conseguenza assumono un aspetto affatto curioso e particolare dipendentemente dalla loro struttura. In qualche punto di piccoli vasi, specie capillari e precapillari, il lume del vaso è occupato esclusivamente o quasi da grasso (vedi la detta microfotografia), e le piccole goccioline allora, pur conservando ognuna i propri limiti e la propria individualità, sono nel lume fittamente stipate ed addossate sì da costituire quelli che furono detti « cilindri grassosi », senza che mai ci sia stato possibile di riscontrare la loro fusione o conglomerazione come nelle *grossen wurstförmigen Fettgebilde* degli autori tedeschi. Le pareti dei vasi non offrono speciali alterazioni, non fatti di degenerazione o di infiltrazione adiposa; nel loro spessore trovasi presenza di grasso soltanto in corrispondenza ai *vasa vasorum*. Solo qua e là notasi scarsa infiltrazione di minutissime goccioline in alcuni elementi dell'endotelio vasale che è allora un po' tumefatto.

*Pancreas.* — Il tessuto di sostegno, il sistema vasale, la parte acinosa ed insulare appaiono con i comuni metodi istologici del tutto normali. Con fissazioni osmiche (Hermann, Flemming) su ghiandola fresca e dopo soggiorno in soluzione fisiologica con formalina al 10 %, si nota il già descritto aspetto dei vasi, specie marcato in corrispondenza delle isole di Langerhans che su sezioni un po' spesse assumono in qualche punto aspetto grossolano come di glomeruli. Si osserva inoltre una rilevante quantità di grasso distribuita nell'organo sotto forma di infiltrazione grassa degli elementi epiteliali. Le cellule acinose ne sono nei vari punti diversamente fornite, mai si può dire del tutto sprovviste ed i granuli adiposi, di diverso volume (da piccolissimi fino alla grossezza di un nucleo, ma per lo più della grandezza di un nucleolo all'incirca) occupano di preferenza la parte basale delle cellule, il lato opposto cioè a quello dove troveremo presenti ed in gran copia i granuli di secrezione. Anche le cellule delle isole di Langerhans mostrano piccole goccioline adipose ma notevolmente più scarse e di piccolissimo calibro, e alcune poche si trovano nell'epitelio dei dotti; nulla degno di nota nei riguardi del grasso interstiziale della ghiandola. In ogni caso però trattasi evidentemente (ed i caratteri istologici lo dimostrano) d'infiltrazione, non di degenerazione; gli epiteliali insulari ed acinosi infatti si mostrano perfettamente normali: la forma, grandezza, distribuzione degli elementi, la quantità, l'aspetto, le proprietà cromatiche del protoplasma, il volume del nucleo, la sua ricchezza in cromatina e il modo di disporsi di essa in niun punto offrono caratteri e disposizioni abnormi. E ricorrendo anche a metodi citologici più delicati per lo studio delle fini particolarità di struttura, non solo si conferma il giudizio di integrità anatomica degli elementi, ma s'aggiunge quello di probabile integrità funzionale e ciò in base al modo di presentarsi dei granuli di secrezione, esponente delle proprietà elaborative della cellula e dei suoi più elevati attributi funzionali. A tale scopo ottenemmo buone immagini già con preparati allestiti col metodo del Mann (nel qual caso una buona differenziazione dei granuli però si ha solo nei lobuli periferici dei pezzi, per quanto questi siano piccoli), con la safranina acquosa (differenziazione in acido picrico saturo in alcool assoluto, previa fissazione in miscele osmiche) e qualche volta col metodo tricromico di Cajal, mentre il Galeotti (forse perchè non trattavasi di materiale fresco: autopsia dopo 22 ore) non diede i soliti ottimi risultati.

Le migliori immagini però ottenemmo con il metodo suggerito appositamente per il pancreas dal Marrassini e che — come per altre ricerche in corso possiamo confermare — dà immagini di straordinaria nitidezza. Così trattate le cellule degli acini risultarono ricchissime di granuli zimogeni fini, minuti, di grandezza pressochè uniforme, abbondantissimi e fittamente stipati nel protoplasma sì da occupare *in toto* lo spazio compreso tra il nucleo e l'apice della cellula e da invadere talora anche parte della porzione basale dell'elemento. Nulla di particolare a carico delle cellule centracinose. Le isole di Langerhans, già si è detto, risultarono normali per numero, grandezza, distribuzione, costituzione: le loro cellule offrono pure granuli di secrezione elettivamente tingibili e ben differenziabili. Questi però sono più fini (metodo Marrassini), assai più scarsi e difficilmente dimostrabili sì che solo in qualche isolotto e nei preparati ben riusciti si riesce a metterli in evidenza.

In una delle due microfotografie annesse è ritratta un'isola di Langerhans (fissazione in Flemming, colorazione con safranina) la quale mostra la straordinaria ricchezza in grasso dei vasi, la infiltrazione adiposa degli elementi e la normale costituzione del resto.

*Fegato.* — Astrazione fatta per l'aspetto particolare che — a causa dell'abbondante grasso endovasale — assumono le sezioni con colorazioni per i grassi, si ha reperto normale. Le cellule sono in ottimo stato di conservazione e solo in poche si nota un contenuto grassoso sotto forma di scarsi o minutissimi granuli adiposi di infiltrazione.

*Milza.* — Povera di elementi e di costituzione ed aspetto normali. Unica nota patologica è rappresentata da una lieve sclerosi vasale e perivasale a carico delle arteriole follicolari; qualche piccola arteria mostra altresì stato ialino della parete.

*Rene.* — Lieve iperemia, normale il connettivo. L'epitelio tubulare è qua e là discretamente alterato, offre in alcuni punti rigonfiamento torbo ed in altri invece un contorno indistinto e, verso il lume del tubulo, parziale disgregazione del protoplasma; in corrispondenza i nuclei non sono alterati mentre l'orlo a spazzola (metodo Sauer) è in gran parte andato distrutto. Non necrosi ialina degli elementi; in qualche raro tubulo vedensi cilindri ialini. I glomeruli mostrano normale la parte gomitolare; l'epitelio della capsula di Bowmann è talora rigonfio e desquamato e nella capsula esiste tenue quantità di precipitate granulare. Il rene è fra gli organi uno dei meno ricchi di grasso: le cellule tubulari però offrono lieve infiltrazione basilare di rare e minute granulazioni (vedi figura 1<sup>a</sup>). Tra i vasi — probabilmente in ragione della loro tortuosità — i più ricchi di grasso sono i gomitolari: di questi però solo assai pochi mostransi veramente riempiti di grasso come in modo assai netto risulta da una delle annesse microfotografie.

*Capsule surrenali.* — Discreta iperemia, costituzione normale. La sostanza midollare mostra gli elementi alquanto alterati, ma evidentemente per fatto cadaverico. Mentre gli elementi delle zone fascicolare e reticolata non offrono infiltrazione adiposa, le cellule dello strato glomerulare invece sono sì fittamente stipate da abbondanti granulazioni grasse che queste mascherano il nucleo. Notisi che i pezzi furono a lungo lasciati nei rischiaranti (xilolo, olio di cedro della Florida) allo scopo di allontanare il particolare grasso fosforato labile che ne è un componente normale, e che Alexander dimostrò essere lecitina.

*Intestino.* — Iperemia, edema e qualche emorragia nella mucosa e sottomucosa.

*Gangli linfatici, mesentere, epiploon, grasso addominale sottocutaneo normali.*

*Polmoni* normali (facendo astrazione sempre per il contenuto vasale che qui non è molto ricco di grasso).

*Corteccia cerebrale* — Iperemia, piccole emorragie recenti, evidentemente agoniche (elementi sanguigni perfettamente conservati) in alcuni spazi linfatici perivasali e qualcuna altresì parenchimale. Normali le meningi, le cellule, le fibre, la nevroglia. Con pezzi fissati in miscele osmiche o allestiti con Sudan III, specie usando sezioni assai spesse, la corteccia offre un aspetto affatto particolare chè la sostanza bianca assume in massa un colore rispettivamente scuro o rosso-giallastro, dovuto alla presenza di goccioline adipose solitamente assai fini, diffuse, più o meno abbondanti nei diversi punti e situate fra i singoli elementi e le fibre, evidentemente ivi residue dal liquido cerebro-spinale che imbeveva la sostanza nervosa e che (come l'autopsia e il successivo esame ebbero a dimostrare) teneva in sospensione una enorme quantità di goccioline adipose.

*Midollo spinale* normale (non furono ancora eseguite ricerche per le lesioni sistematiche delle fibre in rapporto con la lesa vibrosensibilità, chè dell'argomento si occuperà un collega di clinica).

*Muscoli* normali: negativa la ricerca del glicogeno.

Così esposti i fatti, vediamo quali deduzioni si possono logicamente trarre dai dati raccolti, incominciando con quelli forniti dalle indagini istologiche. Anche in queste — come già negli ultimi giorni di vita ed alla necroscopia — il più importante reperto è rappresentato dalle peculiari condizioni del sangue e di alcuni liquidi organici (liquido cerebro-spinale); le due microfotografie annesse al nostro lavoro possono dare un'idea del peculiarissimo aspetto, già più sopra descritto, offerto dai vasi e dai tessuti, pallida idea però perchè ottenute da sezioni piuttosto fini quali erano necessarie per una microfotografia a discreto ingrandimento e da organi che non erano fra i più ricchi di grasso. Tali microfotografie pertanto (a tale scopo più adatta quella del glomerulo renale) mostrando i vasi ripieni e addirittura stipati di grasso, danno la sanzione morfologica della analisi chimica, e su ciò — dopo le minute descrizioni già fatte — non ci pare sia il caso d'insistere oltre.

È risultata altresì una evidente infiltrazione adiposa degli elementi cellulari del pancreas, dello strato glomerulare delle capsule surrenali, e — in modico grado — del fegato e dei reni, nonché una deposizione interstiziale diffusa di granuli grassosi nella sostanza nervosa centrale e specie della sostanza bianca degli emisferi, fatti questi i quali per ciò che diffusi, generalizzati e di notevole intensità devono avere probabilmente avuta, benchè lieve, una corrispondente eco morbosa funzionale. Poichè, senza entrare per il momento nel meccanismo con il quale tale infiltrazione adiposa degli elementi si compie, se come qui essa è di alto grado, distribuita a più sistemi e per di più connessa con gravi modificazioni chimico-fisiche e quindi biologiche del sangue, è pur logico indurne che non sia priva di conseguenze per la funzione degli elementi, pur rammentando che è frequente il caso di cospicue infiltrazioni viscerali senza che gli organi compromessi avessero manifestato in vita segno alcuno

di insufficienza funzionale. Questo però in niun modo può essere obbiezione alle fatte induzioni chè, nel caso attuale, due coefficienti contemporaneamente, uno senza dubbio preponderante — la lipemia, — l'altro di importanza minore — l'infiltrazione — concorrono come forze convergenti ad un risultato comune, e cioè l'insufficienza biologica degli elementi determinata attraverso turbe del loro ricambio e del loro trofismo.

E la questione è particolarmente importante per gli intimi rapporti, come da causa ad effetto che qualche autore, Ebstein per es., ammette tra lipemia e coma diabetico; ma, a nostro parere, fin d'ora occorre nettamente distinguere tra causa determinante e coefficiente. Che il coma diabetico sia, in tesi generica, affetto indipendente da uno stato di lipemia, basterebbero a dimostrarlo i numerosissimi casi nei quali il contenuto di grasso nel sangue prima e durante tutto il periodo comatoso fino alla morte, si mantiene normale: il coma è in rapporto causale con altre molteplici cause concorrenti tutte alla determinazione e all'aggravamento di un particolare stato d'intossicazione generale e che a lor volta probabilmente sono parte almeno delle cause perturbatrici del ricambio che suscitano e determinano la lipemia e che non di rado la provocano — come segno precursore — qualche tempo prima di ogni manifestazione del coma, essendo d'altra parte stati osservati anche casi di lipemia leggera, di non breve durata e passata di poi a guarigione, senza segno alcuno d'intossicazione acida.

Ma certo, affermare che la lipemia non è la causa del coma e che può o meno trovarsi con questo connessa e fors'anche in dipendenza di analoghe cause, non è escludere che una lipemia di alto grado, patologicamente alterando il ricambio degli elementi specie nervosi, possa rappresentare un coefficiente collaterale, se non determinante almeno aggravante del coma. Chè gli scambi nutritizi necessari all'integrità anatomica e funzionale degli elementi cellulari, dovendo compiersi con un sangue sì profondamente modificato nelle proprietà fisiche, chimiche e biologiche, ed altresì (per la densità maggiore) probabilmente in quelle idrauliche (maggior lentezza di circolazione) non possono non subire un rallentamento o un perversimento con esito in risentimento de' centri nervosi. E ciò a maggior ragione nel nostro caso poichè lo stesso liquido onde la sostanza nervosa è normalmente impregnata e che costituisce il vero mezzo interiore in seno al quale il tessuto nervoso si nutre e funziona, e cioè il liquido cefalo-rachidiano (è superfluo rammentare che dal lato de' centri nervosi gli spazi sottocaracnoidei si continuano con le guaine linfathe dei vasi, onde può dirsi che gli elementi nervosi sono immersi nel liquido cerebro-spinale) risultò all'autopsia enormemente ricco di granuli grassosi, e perchè l'esame istologico ne dimostrò una diffusa ed abbondante deposizione interstiziale, ivi indubbiamente lasciata dal liquido stesso.

E ciò ha un'evidente importanza funzionale in quanto che — per quanto

la ricchezza in grassi del liquido cerebro-spinale non sia stata constatata in vita mediante rachidocentesi non ci sembra possa avanzarsi il dubbio che si debba trattare di un passaggio di grasso avvenuto dopo la morte: il liquido infatti ne conteneva quantità enormi (non se ne fecero determinazioni quantitative data la sua mescolanza con sangue uscito dai vasi recisi) e tutto l'encefalo ne risultò imbevuto essendo la distribuzione delle goccioline pressochè uniforme e non in rapporto con la posizione del cadavere, e cioè con la gravità, senza contare che se fosse in causa un semplice processo di diffusione post-mortale, questa avrebbe dovuto verificarsi anche negli altri casi di lipemia descritti, mentre di analogo riscontro non troviamo presso gli AA. menzione di sorta, eccezione fatta per il caso di Fischer che trovò torbo il liquido contenuto ne' ventricoli laterali, nè evidentemente potrebbe bastare la sola differenza di grado nell'entità della lipemia a spiegare un diverso comportamento. Non è agevole cosa però dare ragione del meccanismo con il quale in vita tale passaggio deve essersi verificato, poichè sistema vasale e circolazione cerebrospinale sono fra loro indipendenti e distinti come dimostra il fatto che dall'esterno all'interno (dal sangue al liquido) in condizioni normali si ha generalmente impermeabilità anche per sostanze tra le più diffusibili come l'iodio, il bromo, il bleu di metilene, che possono diffondere invece in condizioni patologiche e sempre passano poi (riscontrandosi nelle urine) qualora si faccia loro seguire la via inversa dall'interno all'esterno, iniettandole nello speco e cioè direttamente immettendole nel liquido cerebro-spinale. Due circostanze pertanto ci pare non debbano venir trascurate e cioè che « dal lato dei centri nervosi gli spazi sottoaracnoidei si continuano direttamente con le guaine linfatiche dei vasi » (Testut) e che trovammo numerose emorragie ora limitate allo spazio linfatico perivasale, ora altresì parenchimali.

È lecito pensare che non ostante la limitazione della scontinuità dei vasi (si trattò di piccole emorragie puntiformi) la parte liquida del sangue, il plasma contenente in sospensione i granuli grassosi, continuasse ad uscire invadendo gli spazi linfatici perivasali da questi direttamente raggiungendo gli spazi sottoaracnoidei. Considerando però che l'esame istologico non ci permise di stabilire un nesso sicuro tra spazi linfatici perivasali prossimi alle emorragie e un maggior contenuto locale di grasso, che la quantità di questo nel liquido era enorme e che le emorragie probabilmente sopravvennero in periodo terminale, è a ritenersi che la spiegazione avanzata non possa essere la sola, ma rappresenti una concausa determinante. Ciò che va considerato invece, perchè indubbiamente importante, è che in tali casi di lipemia diabetica il sistema linfatico si mostra a sua volta estremamente ricco di grasso e che, nel caso da lui così bene illustrato, Fischer trovò torbido e lattescente oltre che il liquido cerebrospinale contenuto nei ventricoli cerebrali, anche il liquido pericardico (limpido nel caso nostro) e un po' di liquido che esisteva nel peritoneo.

Abbiamo visto così in che modo e fino a qual punto il ricambio degli elementi nervosi debba ritenersi turbato dalla lipemia di alto grado e l'influenza che ciò può indirettamente esercitare nell'accelerare e nell'aggravare il coma diabetico e che questo, pur insorgendo o contemporaneamente o, come più spesso avviene, successivamente ed in corso di lipemia, non ha tuttavia con essa rapporti causali diretti: è a ritenersi infatti che il coma sarebbe ugualmente intervenuto anche indipendentemente dallo stato di lipemia e che ha la stessa genesi comune riconosciutagli per tutti i numerosissimi casi, — e sono al certo notevole maggioranza — nei quali il coma insorge a sè e senza che il contenuto in grassi del sangue abbia subite modificazioni di sorta, e per i quali assai convincente riesce la nota teoria di Bunge.

Ma non mancano autori che come Ebstein, Kussmaul, Star, Sonders e Hamilton, Krause, Coats ecc. pensano e argomentano diversamente, ammettendo che la lipemia determini nei capillari delle vere e proprie « embolie grasse » con relative conseguenze meccaniche e trofiche e con esito, perciò che anche embolie cerebrali, in coma, mentre di parere contrario già si sono dichiarati Taylor, Frerichs, Bond, Fity, Hertz, Windle, Dreschfeld, Mackenzie e Fischer.

Nel caso nostro (non ostante la lipemia fosse più intensa che in qualunque altro della letteratura) in nessun punto potremmo osservare immagini che comunque autorizzassero in modo concreto a parlare di embolia. Ma tralasciando anche di considerare che, ammettendo il costituirsi di vere e proprie embolie, riuscirebbero strani il lungo decorso e le remissioni di taluni casi, tanto più che, come Fischer obietta, dovrebbe allora trattarsi di embolie ininterrotte e generalizzate, a nostro parere occorre far distinzione tra reperto vasale offerto dal cadavere e condizioni vitali, e ciò per varie ragioni. Anzi tutto, per unanime consenso, i granuli grassosi in vita sono estremamente fini e minuti onde parlasi di aspetto polverulento e di estrema suddivisione e sempre risultano differenze tra i due esami in vita e in morte comparativamente eseguiti; e semplice ne è la ragione, chè in una emulsione grassosa in riposo (necropsia per solito dopo 24 ore) le goccioline per reciproco contatto e compressione tendono a fondersi con le vicine dando origine ad altre più grosse. Senza contare che a causa di una probabile maggiore difficoltà del sangue lipemico a scorrere ne' tubi vasali, durante le estreme contrazioni di un miocardio che sta per arrestarsi, il sangue (in ragione e della maggior viscosità e della deficiente *vis a tergo*) incontrerà difficoltà maggiore a superare gli ostacoli e avrà quindi tendenza ad accumularsi nei capillari e precapillari e darà in morte un ingombro capillare maggiore di quanto fino a pochi minuti prima non fosse presente. Onde la conclusione che nella lipemia intensa il reperto istologico nè dalla grossezza nè dalla disposizione delle gocciole adipose autorizza a trarre induzioni sicure intorno alle condizioni del circolo quali esistevano in vita.

E ciò è assai importante, chè minor accumulo significa più libera circolazione e le dimensioni minori dei granuli adiposi rendono ancor più difficilmente comprensibile una occlusione fissa del lume; nel caso nostro del resto le goccioline anche in morte si mostrarono grosse al massimo come un'emazia e tali in conseguenza da passare attraverso la più sottile filiera capillare e mantennero la loro individualità, mai fondendosi a costituire le *grossen wurstförmigen Fettgebilde* descritte da Graupner e Degenhardt. Un'ultima considerazione ancora: se realmente si trattasse di vere embolie con esito in occlusione vasale anche si dovrebbero constatare quelle alterazioni cellulari, quelle conseguenze anatomiche che mai non mancano in simili casi e che avrebbero avuto tempo più che sufficiente per costituirsi (il coma dura talora anche parecchi giorni). Ma nei diversi reperti invano si cerca accenno a fatti necrotici o disintegrativi e solo troviamo che Ebstein avanza l'« ipotesi » che le embolie grasse ne' più fini vasi del rene possano spiegare la necrosi degli elementi che talora in esso si osserva. E a ritenersi quindi come fino ad ora non dimostrato che la lipemia diabetica possa provocare vere embolie grasse e tanto meno poi in conseguenza, che queste si costituiscano a base del coma diabetico. Alla affermazione di Fischer: *muss ich ein Vorkommen der Fettembolie bei Lipämie völlig leugnen*, noi crediamo in base ai nostri reperti e alle considerazioni aggiunte di poter pienamente sottoscrivere.

Il pancreas del nostro ammalato fu trovato all'autopsia di volume un po' inferiore alla norma e flaccido e, ad una accuratissima e paziente indagine istologica, perfettamente normale sia nella costituzione generale che nella singola composizione e distribuzione degli acini e degli isolotti nonchè dei loro elementi, i quali non solo mostrarono alle comuni indagini caratteri del tutto normali, ma studiati con i più fini metodi per la colorazione elettiva dei granuli di secrezione (vedi descrizione) se ne mostrarono normalmente ed abbondantemente provvisti, fornendo così la dimostrazione anatomica della normalità dei loro atti secretori ed elaborativi. Eppure il nostro è un esempio classico di quello che in patologia si è convenuto di chiamare « diabete pancreatico » non ostante che neppure in esso sia costante il rilievo di lesioni a carico del pancreas, e che viceversa siano state da molti autori (Fleiner, Baumel, Hanseemann, Delamare e Thoinot, Gellé, ecc.) descritte alterazioni pancreatiche in forme di cosiddetto diabete grasso o costituzionale. Un'esauriente trattazione dell'argomento non essendoci concessa dalla natura di questo lavoro (tanto più che quanto prima se ne occuperà uno di noi, Frugoni), ci limiteremo a ricordare che nel diabete furono descritte le più diverse alterazioni a carico del pancreas, quali nei vari casi: assenza completa degli isolotti (Herzog, Ssoblew, Lancereux, Dieckhoff, Diamare, Kasakara, ecc.), accentuata diminuzione numerica degli stessi (Ssoblew, Mollaret, Thoinot e Delamare, Sauerbek, Weichselbaum e Strangl, Gellé, Dubs, Curtis, ecc.), in

qualche punto ipertrofia (Lépine, Karakasceff, ecc.), lesioni esclusivamente insulari (Diekhoff, Sauerbeck, Schmidt, Wrigte, Joslin, Visentini, ecc.) e fra queste la degenerazione ialina (Opie, Ohlmacher, Gentes, Hansemann, Visentini, Reitmann, ecc.), la degenerazione calcarea (Weichselbaum e Strangl), pigmentaria (Thoinot e Delamare), grassa, idropica, vacuolare degli elementi, la sclerosi insulare (Karakasceff, Guttman) e le più svariate alterazioni acinose, dalla sclerosi *in toto* all'atrofia, alle forme varie di degenerazione, alla sclerosi amorfa fibrillogena dissecante ecc., ora sole ed ora combinate.

E se i pareri sono tutt'ora discordi, in base alle numerose ricerche fatte per controllo e su larga scala anche su pancreas di non diabetici (rimando per l'argomento all'ottimo e recente lavoro del dott. Visentini), la maggior parte degli AA. si pronuncia per la teoria insulare ritenendo le alterazioni delle isole come proprie al diabete e talora come la sola alterazione riscontrabile in organi di diabetici. D'altra parte la dottrina esclusivamente insulare non ha ancora il suffragio di dimostrazioni dirette sicure e l'importanza degli acini è tutt'ora da vari AA. affermata e sostenuta, d'altra parte son noti casi e non pochi, di estirpazioni totali di pancreas senza diabete e di atrofia completa con scomparsa di ogni elemento (caso p. e. di Pende) senza che diabete fosse presente, e per di più si danno casi, come il nostro, nei quali la più fine indagine istologica non solo non fa riscontrare alterazioni, ma mette in evidenza fatti (abbondantissimi granuli di secrezione) i quali depongono per l'integrità degli elementi altresì funzionale. Nè vale l'obiezione che di fronte a simili osservazioni viene avanzata, che nulla dimostra si trattasse realmente di forme di diabete pancreatico: infatti o va perversito il significato clinico della speciale sindrome in tal modo indicata o il nostro ne era un esempio dei più classici e manifesti... poichè non è a credersi vorrà farsi proposta di attendere caso per caso per la indicazione clinica i risultati dell'esame anatomo-patologico. Un caso isolato non autorizza a conclusioni di sorta e noi non ne facciamo: ci permetteremo solo di osservare che casi come il nostro e quelli più sopra rammentati fanno molto considerare e rendono perplessi nell'accettare dottrine schematiche o esclusiviste e che — per la forma di diabete magro — troppo accentrando in un organo, non si prendono forse in sufficiente considerazione il metabolismo generale che, se può essere (non costantemente però) direttamente influenzato e perversito in via sperimentale aggredendo il pancreas, nulla ci autorizza ad escludere che, anche nelle forme di cosiddetto diabete magro o pancreatico, non possa esser alterato in modo primitivo e di per sè, potendo o meno coesistere — fors'anche per azione delle stesse cause perturbatrici — delle lesioni pancreatiche.

Nel rene trovammo segni di lieve nefrite acuta; non si riuscì a mettere in evidenza il glicogene nè a trovare la degenerazione ialina indicata come

caratteristica dall'Armanni; non v'era spiccata dilatazione delle anse gomitolari nè idrope degli elementi.

Siamo quindi di fronte ad un processo comune qualora si consideri l'alta percentuale di albuminurici fra i diabetici ( $\frac{1}{3}$  per Naunyn, 23,5 % per Von Noorden) e le lesioni renali frequentemente riscontrate (Bucco, Armanni ecc.) e sperimentalmente provocabili con l'intossicazione acida (Jaksch e Albertoni, Nesti e Trambusti ecc.). Esisteva anche una discreta infiltrazione adiposa basilare degli elementi, il che potrebbe sembrare da riconnettersi col dato chimico ottenuto dall'ultima urina emessa e che l'analisi dimostrò contenere una certa quantità di grasso e più precisamente il 0,875  $\frac{\text{g}}{100}$ .

È però assai difficile per non dire impossibile di stabilirne la provenienza: nè parmi razionale pensare ad un grasso di derivazione cellulare per sfaldamento di elementi ricchi in grasso e perchè l'esame istologico diede una infiltrazione solo di modico grado e non confermò una abbondante desquamazione nè diede presenza di apprezzabili quantità di grasso nel lume tubulare e perchè all'opposto non suolsi osservare lipuria in casi di intensa degenerazione grassa e sfaldamento epiteliale. Il grasso quindi probabilmente proviene dal sangue o meglio dalla linfa, ma in che modo e a che livello non è possibile affermare con sicurezza.

Un certo contenuto di grasso nelle urine di lipemici pertanto non è fatto isolato e Rösch e Riecké infatti descrissero scarsa eliminazione di grasso con le urine, per quanto a proposito delle loro constatazioni *Fischer* sospetti che si tratti di errori di osservazione notando che in casi di fortissima lipemia non ne furono trovate tracce. Recentemente però Neisser e Derlin in un loro caso col 197,1  $\frac{\text{g}}{100}$  di estratto etereo nel sangue, trovarono l'8  $\frac{\text{g}}{100}$  di estratto etereo nelle urine; — e nel caso nostro col 270  $\frac{\text{g}}{100}$  di estratto etereo nel sangue, trovammo il 0,875  $\frac{\text{g}}{100}$  di grasso nelle urine con un totale, per il giorno nel quale la determinazione venne eseguita, di gm. 3,5 nelle 24 ore.

Quale la genesi della lipemia diabetica?

Schematizzando, un accumulo di grasso nel sangue può esser spiegato o con un eccesso della quantità che giunge nel circolo (sia essa di origine autogena o endogena o di origine esogena o alimentare), o con un difetto dei meccanismi pei quali da esso scompare (lipolisi, deposizione) o per un combinarsi dei due fattori contemporaneamente; questo — ripetiamo — in modo ultraschematico e semplicista, ma certo però che a favore di ognuna delle ipotesi esposte sta tutta una serie di fatti e di considerazioni che successivamente sottoporremo ad esame critico nell'intento di contribuire, sulla base anche de' nostri reperti, alla dilucidazione dell'oscuro e interessante problema.

Già normalmente, a seguito di pasti molto ricchi di grasso, una certa quantità di esso — proporzionale al contenuto de' cibi ingeriti — entra nel circolo (Riecké, Löwer, Schrök, Hewson e Sedel, ecc.) determinando una da

tempo nota « lipemia alimentare » che per azione di peculiari meccanismi autoregolatori (lipolisi, deposizione, ecc.) i quali tendono a mantenere sensibilmente costante il contenuto in grasso del sangue — rapidamente scompare; (persino la più intensa delle lipemie artificiali da alimentazione, quella delle oche da ingrasso e che secondo Hewson e Sedel può giungere fino al 62<sup>0/100</sup>, rapidamente si attenua sostituendo idrati di C, e più rapidamente ancora sparisce sospendendo ogni cibo, sì che il grasso del sangue di tali oche torna in breve tempo in equilibrio). Esiste quindi una lipemia di indubbia origine alimentare la quale non altro dimostra se non che *anche* per la via dei cibi ingeriti il grasso del sangue può aumentare.

Ma un certo grado di lipemia insorge altresì in condizioni perfettamente opposte e cioè nell'inanizione (Kumagawa, Rollet, Bidder e Schmidt, Kaueda, Daddi) durante la quale — dovendo gli animali digiunanti trarre i materiali energetici dalla combustione dei grassi del corpo — vengono mobilizzate forti quantità di grasso e portate dai depositi nel sangue e da questo alle cellule che lavorano; in tale caso quindi non è più questione di sorgente o genesi esogena, ma di grasso endogeno evidentemente sottratto allo stesso organismo e trasformato o semplicemente trasportato dai vari tessuti nel sangue. La prima ipotesi però, e cioè che la lipemia diabetica sia di genesi alimentare, come quella che in apparenza si offriva la più semplice ed ovvia, fu anche la prima affacciata dagli antichi osservatori, in considerazione altresì della speciale dieta alla quale questi pazienti sono abitualmente soggetti ed al fatto che, come Hoppe-Seyler dice, a causa della fame insaziabile « diese Kranken sich fast immer in der Verdauung befinden »; e fu del resto anche recentemente sostenuta con la scorta di indagini chimiche. Neisser e Derlin infatti da determinazioni comparative del grasso del sangue, de' vari visceri, del midollo, del grasso sottocutaneo, degli alimenti, del chilo ebbero cifre pressochè concordanti dal sangue e dai visceri, pur essendo il grasso del sangue risultato più povero in acido oleico e più ricco in acidi instabili solubili in acqua, e invece una concordanza assoluta e sorprendente con la determinazione di Erben del grasso del chilo, poichè:

Grasso del chilo per Erben

Grasso del sangue nel caso degli AA.

Reichert-Meißl-Zahl. 2.25  
Jodzähl. . . . . 54.42

2.10  
53.6

onde conclusero per l'origine alimentare, e cioè dal grasso del chilo, del grasso contenuto nel sangue (197.10 <sup>0/100</sup>) nel caso di lipemia da loro descritto.

D'altra parte trattasi talora di quantità totali di grasso veramente enormi (gm. 900 nel caso ora citato, e circa gm. 700 nel nostro, calcolando a soli 2 litri e  $\frac{1}{2}$  la massa di sangue poichè trattavasi di un ragazzo di 13 anni),

tanto che se in via di ipotesi supponiamo una alimentazione lattea pura ed ammettiamo anche che tutto il grasso giunga nel sangue e tutto vi permanga, prima di giungere a tanto grado di lipemia (che talora invece si stabilisce assai rapidamente) sarebbero necessarie quantità fortissime di latte che, come è noto, contiene circa gr. 30-35 di grasso per litro. Ed invece — senza contare che nei casi di Von Noorden delle determinazioni comparative appositamente istituite mostrarono che al mattino a digiuno il sangue conteneva appena meno grasso che dopo l'assunzione di cibo — accanto ad osservazioni di lipemia di più o meno lunga durata in ammalati a regime alimentare o normale, o ricco di grassi, altri casi furono osservati nei quali per esser la lipemia rapidamente insorta e per aver avuto breve decorso in un periodo nel quale i pazienti assumevano cibo assai scarso e non ricco di grassi, la genesi alimentare può sicuramente essere esclusa: (l'ammalato di Stadelmann, il giorno prima del salasso non prese che un litro di latte ed anche il nostro paziente era ad una dieta assai povera di grassi e nelle ultime 24 ore non introdusse cibo). Ed evidentemente questi e non quelli hanno valore dimostrativo in quanto che — mostrando come lipemia diabetica possa insorgere indipendentemente dagli alimenti assunti — dicono che anche là ove le condizioni di nutrizione renderebbero apparentemente possibile la genesi alimentare, la lipemia invece deve determinarsi attraverso meccanismo diverso, e cioè comune a tutti i casi, poichè sarebbe strana l'ipotesi di genesi diverse di un identico fatto a seconda che questo insorge in individui a dieta diversa. Ciò pertanto non è escludere che l'alimentazione vi abbia influenza, nè importanza, poichè anzi è troppo chiaro che, *coeteris paribus*, perciò che in atto nel soggetto lipemico delle peculiari condizioni morbose tendenti allo accumulo di grasso nel sangue e incapaci di determinarne, come in condizioni normali avverrebbe, la diminuzione o la scomparsa, una alimentazione grassa non potrà che concorrere ad aumentare ed aggravare lo stato di lipemia.

Ma d'altra parte, quand'anche fosse stabilito — e vedemmo che non lo è — che tutto il grasso che si ritrova nel sangue di diabetici lipemici è di genesi alimentare, non si sarebbe fatto ancora un solo passo verso la ragione ultima dell'indagine che stiamo tentando e cioè verso la spiegazione del *perchè la lipemia si stabilisce e si mantiene*, poichè sappiamo che la lipemia alimentare fisiologica oltre ad essere generalmente di modico grado, scompare rapidamente, più rapidamente anzi di quanto possa spiegare una deposizione nei tessuti, o un processo di combustione (Cohnstein e Michaelis). Nè la conoscenza della composizione delle sostanze grasse del sangue in simili casi porta luce maggiore; è risultato infatti dalle ricerche di Neisser, che qualche ora dopo un pasto molto abbondante di latte e crema, il siero può essere torbo e lattescente con forte contenuto in lipoidi, poichè Neisser, usando il metodo di determinazione di Umber e Klemperer, ottenne: estratto etero 10.954  $\frac{1}{100}$  coleste-

rina 3.077  $\frac{g}{100}$ , lecitina 4.440  $\frac{g}{100}$ , e cioè una vera lipoidemia (che Klemperer chiama addirittura lipoidemia di Neisser), paragonabile a quanto da Fischer, da Umber e Klemperer e da noi stessi fu appunto trovato nella lipemia diabetica. Ma tralasciando di considerare che tale reperto è legato ad affatto particolari condizioni dietetiche, vedremo più avanti come il forte contenuto in lipoidi possa essere bene e diversamente spiegato, anche all'infuori di una speciale genesi alimentare.

Fu anche avanzata una teoria affatto opposta a quella ora discussa, paragonando e tentando di uguagliare fra loro la lipemia dei diabetici e quella da inanizione e traendo forza all'argomentazione dallo stato di magrezza di molti (non di tutti) di questi pazienti, dalla atrofia generalizzata del tessuto adiposo in qualche caso anche istologicamente constatata e dal senso subbiiettivo di fame al quale i diabetici sono abitualmente soggetti, tanto più che Hurthle, sperimentando in animali digiunanti, avrebbe dal sangue ottenuto la combinazione di colesterina con acido oleico in quantità maggiore che nella nutrizione normale. Ma trattasi di una semplice ipotesi e poco logica per di più: lipemia può insorgere infatti, non ostante una sufficiente alimentazione, in soggetti che si trovino in relativo bilancio, fu altresì osservata in diabetici grassi per la durata di persino più settimane senza che nulla autorizzasse a paragonare tali pazienti grassi e in relativo benessere ad animali in stato di inanizione; senza contare poi che in questi la lipemia è solo di modico grado e che nel problema che ci occupa ha ben più importanza la ricerca delle ragioni che permettono e mantengono l'accumulo di grasso nel sangue che non dell'origine del grasso stesso. Comunque e a tale proposito, una nozione di fatto stabilita da analisi chimiche ormai ripetute e confermate, va sempre tenuta presente (Umber e Klemperer), come quella che porta ad escludere o per lo meno a non accettare incondizionatamente la dottrina della genesi endogena e per la quale la lipemia diabetica dipenderebbe da una peculiare mobilitazione del grasso distribuito nei vari depositi adiposi del corpo, e cioè in prevalenza almeno del grasso sottocutaneo e mesenteriale, mobilitato in forza di particolari condizioni del bilancio, il quale, incapace di compiere la combustione degli idrati di carbonio, tenta l'utilizzazione dei grassi onde risparmiare le proprie albumine. Ed il dato di fatto è questo: che, mentre nella lipemia diabetica, per concordanza di risultati, i nostri compresi, si ha notevole aumento di lecitina e colesterina, si da autorizzare il termine anche di « lipoidemia », che a scopo di precisione maggiore ed altresì per includere nella stessa denominazione una constatazione di fatto, abbiamo usato nel titolo di questo nostro contributo — nel grasso sottocutaneo e addominale invece, come risulta da determinazioni anche recentissime ed eseguite con gli stessi metodi di ricerca di Umber e Klemperer, non se ne contengono che quantità minime, imponderabili.

Dimostrato pertanto che la genesi alimentare, pur non potendo essere esclusa, non è, però, nè necessaria nè preponderante e in qualche caso neppure importante, si da ritenersi come più probabile l'origine prevalentemente autogena del grasso del sangue de' diabetici lipemici, dimostrato inoltre però che non dai depositi adiposi (tessuto sottocutaneo e grasso addominale) esso può — in massima parte almeno — derivare, per la povertà di questi in lecitina e colesterina, non resta che pensarsi ad una derivazione dai vari visceri attraverso o meno a loro processi disintegrativi. Non però nel senso di Ebstein che volle spiegare la lipemia con la degenerazione grassa dei visceri e forse del sangue stesso richiamando l'attenzione sulla presenza di goccioline anche nell'interno de' leucociti poichè non v'è chi non rilevi la sproporzione fra i due fatti e il nessun dato diretto; così come d'altra parte non bastano i due fatti della povertà di albumina e dell'abbondanza di colesterina e la cognizione che la distruzione dell'albumina diminuisce il potere lipolitico del sangue per autorizzare ad invocare, come da alcuni fu fatto, la degenerazione grassa dell'albumina del sangue nè, infine, le ricerche di Erben sul contenuto in lecitina e colesterina dei globuli rossi diabetici portano per ora alcun argomento nel presente dibattito. Più convincente invece è l'osservazione di Klemperer e Ueber che l'aumento in lipoidi può far indurre una vivace distruzione cellulare: è noto infatti che la cellula è costituita non solo da albumina, ma molto più da un intimo legame dell'albumina con sostanze lipoidi (Ruhl, Overton, Höber); nello sciogliersi della trama cellulare vien scissa l'albumina e in un pari tempo si liberano le sostanze grasse che immettendosi in circolo concorrono a determinare la lipemia e la lipoidemia. Ma volendo rimanere nell'ambito dei fatti, occorre qui arrestare il lavoro analitico; non praticammo ricerche chimiche sui vari visceri del nostro ammalato e le determinazioni fino ad ora pubblicate e riferentisi al contenuto in grassi, lecitina e colesterina dell'encefalo (che essendo ricco di lecitina faceva supporre potesse concorrere alla lipoidemia con processi disintegrativi legati al coma), del rene, dei muscoli non danno apprezzabili differenze tra organi di diabetici lipemici e di controlli onde non autorizzano ancora ad alcuna conclusione sicura. Resta invece il problema principale del *perchè* molto grasso giungendo nel sangue non vada come di norma rapidamente distrutto e depositato, nel che essenzialmente sta la causa vera determinante della lipemia, indipendentemente dall'origine del grasso la quale costituisce un quesito di minore importanza.

Un aumento di grasso nel sangue in condizioni fisiologiche rapidamente si restituisce alle proporzioni normali in forza di peculiari poteri autoregolatori pei quali il grasso in eccesso o viene consumato (lipolisi) o depositato nei tessuti. Ed è appunto su tale potere lipolitico che molto si è discusso a proposito della lipemia diabetica e con risultati che non potrebbero essere più

discordi, poichè — per citare solo i due più importanti e recenti lavori in argomento — mentre Klemperer e Umber concludono « Die diabetische Lipämie keinesfalls durch das Fehlen eines Blutferments verursacht ist », Fischer invece afferma: « Die letzte Ursache des Lipämie in unserem Falle (wie jeder Lipämie) ist das mehr oder weniger Vollständige Erlöschen der lipolytischen kraft des Blutes ». Conformemente ai precetti di Pflüger — « alle Resorption ist Hydrodiffusion » — il grasso del sangue prima di esser depositato nelle cellule dei tessuti deve essere ridotto a forma solubile e fu Henriot il primo che riconobbe, al sangue normale, speciali proprietà lipolitiche attribuendole ad una sostanza capace di sdoppiare la monobutirrina ed i grassi neutri comuni ed alla quale diede il nome di « lipasi », mentre l'Arthus, riconoscendole proprietà attive solo sulla monobutirrina (etere monobutirrico della glicerina) che verrebbe scissa in glicerina e acido butirrico e non sui grassi neutri ordinari (trioleina, tripalmitina, tristearina), propose e con calore sostenne dovesse parlarsi solo di monobutirrinasi. Dagli studi pertanto di Henriot, Arthus e dei numerosissimi che in seguito si occuparono dell'argomento, risultò :

1° che la lipasi è una diastasi (è distrutta dal calore, è attenuata ma non soppressa dal fluoruro di sodio, non dializza, si può estrarre con acqua dopo precipitazione con alcool e disseccamento nel vuoto);

2° che esiste nel sangue circolante ed è probabilmente fornita dai globuli rossi (Michaelis, Cohnstein);

3° che la sua attività è fortemente attenuata, fino ad esser abolita, dalla presenza dei prodotti di scissione dei grassi e di acidi (acido acetico e numerosi altri organici e inorganici);

4° che se i prodotti di fermentazione crescono in eccesso anche maggiore, la sua azione si inverte fino ad aversi una liposintesi.

Da altre ricerche inoltre (Clerc, Achard, ecc.) è risultato:

1° che tutti i sieri, pur essendo lipasici, lo sono in proporzioni assai varie potendo distinguersi dei sieri ortolipasici (tra 15-20 con la determinazione metodo Henriot), iperlipasici (oltre a 20), ipolipasici (5-15);

2° che i sieri iperlipasici appartengono quasi sempre a diabetici e che quasi tutti i diabetici sono iperlipasici;

3° che l'attività lipasica però quasi costantemente diminuisce quando i diabetici vanno divenendo cachettici o le loro condizioni si aggravano;

4° che l'ipolipasi infine è di grave significato prognostico.

Ma Doyen e Morel negano che esista lipasi nel sangue normale e Klemperer e Umber non avendo ottenuto lipolisi dopo aver aggiunto al sangue lipemico in condizioni asettiche, globuli rossi normali, inclinano ad attribuire a sostanze batteriche e ad ossidazioni i reperti ottenuti dagli osservatori. Note voli invece furono i risultati di Fischer che non avendo trovata dimi-

nuzione del grasso del sangue nè lasciandolo a lungo all'aria, nè ripetendo le determinazioni a distanze varie di tempo, nè in successivi trattamenti con alcool, estrazione in etere ed essiccamento in stufa, concluse che nel suo caso il potere lipolitico del sangue era andato perduto e d'altra parte che era da escludersi ciò dipendesse da speciali proprietà del grasso perchè avendo unito con sangue fresco normale (in guisa da fornire lipasi normale alla miscela) del grasso puro ottenuto dal sangue lipemico, osservò perdita di almeno il 54 % di grasso. E conclude affermando che con tale reperto si esce dal campo delle supposizioni e si può riferire alla scomparsa del potere lipolitico del sangue la causa prima determinante della lipemia; e a concordante conclusione venne, per quanto indipendentemente, lo Schwarz.

Nel caso nostro, disgraziatamente, non eseguiamo ricerche atte a studiare i fenomeni lipolitici del sangue; vediamo tuttavia ciò che i risultati delle altre determinazioni e il ragionamento clinico ci permettono di dedurre. L'enorme quantità dei grassi ( $270 \frac{\text{‰}}{100}$ ) e l'altissima percentuale di sostanze lipoidi (gr.  $10.63 \frac{\text{‰}}{100}$  di colesterina, grm.  $5.11 \frac{\text{‰}}{100}$  di lecitina) dimostrano che siamo dinanzi ad un perversimento profondo e particolare del ricambio; profondo perchè sì elevato grado di lipemia non fu mai osservato e perchè le cifre ad esso più prossime ( $197 \frac{\text{‰}}{100}$ ) non furono notate che eccezionalissimamente, particolare poichè la notevole lipoidemia dimostra trattarsi non di semplici differenze di grado o quantità, ma altresì di qualità. È quindi una particolare turba per la quale non tanto ha valore la provenienza del grasso dall'una o dall'altra sorgente, sia essa esogena o alimentare, sia autogena, ma la circostanza che ne permette l'accumulo e questa — se probabilmente va riferita anche al fatto che al sangue giunge grasso in copia maggiore — sopra tutto risiede nel turbato equilibrio di quelle funzioni autoregolatrici che normalmente fanno sparire dal sangue quel tanto di grasso che di fronte alla condizione fisiologica costituisce l'eccesso. E questa scomparsa — indipendentemente dal nome di lipasi o monobutirrinasi — dipende da peculiari azioni che il grasso subisce nel sangue e dal sangue, azioni, per quanto è noto, non veramente dissolvitrici come il nome di lipolisi potrebbe fare supporre, ma preparatorie alla utilizzazione dei grassi da parte dei tessuti mediante processo di saponificazione col qual termine — è risaputo — non intendesi formazione di saponi ma scissione di un etere nell'acido e nell'alcool che lo compongono. E le ricerche di laboratorio hanno radunata pertanto una serie di fatti che portano nel quesito una luce indiretta ma innegabile. È risultato che se è vero che la massima parte dei diabetici ha sangue iperlipasico e che gli iperlipasici sono per lo più diabetici, è vero altresì che il sangue dei diabetici diviene da iper, ipolipasico quando essi si fanno cachettici e quando le loro condizioni si rendono gravi; e noi ben conosciamo che la lipemia appunto suole stabilirsi in diabetici gravi e insorgere per lo più in rapporto

con un peggioramento nelle condizioni generali. È risultato che l'ipolipasi in genere, specie se rapidamente costituitasi, è di prognostico grave: e noi già vedemmo quale prognosi sia solita implicare una lipemia di alto grado, anche per quest'altra considerazione che trova qui luogo opportuno e cioè che un diabetico il quale come tale non utilizza gli idrati di carbonio e come lipemico neppure sa utilizzare i grassi, deve vivere (Fischer) della propria albumina con grave danno all'organismo e per la distruzione dell'albumina di per sé e perchè la scomposizione di questa inibisce la lipolisi e cioè a sua volta intensifica la lipemia. È risultato che il potere lipolitico del siero viene corrispondentemente diminuito, e fino anche abolito, mediante aggiunta di acidi come acido acetico e altri acidi organici ed inorganici: e (questa giusta osservazione fu avanzata da Fischer) noi ci ripeteremmo se richiamassimo qui i rapporti che, sin dalle prime pagine di questo ormai lungo lavoro, abbiamo mostrati sì frequentemente intercorrere tra acidosi diabetica e lipemia, e insistemmo sopra la manifesta importanza di questi due dati fra loro corrispondenti forniti dalla clinica e dal laboratorio. È risultato ancora che l'attività lipasica è inibita dai prodotti di scissione dei grassi ed è presumibile che la non utilizzazione di questi da parte delle cellule dei tessuti porti appunto — agli inizi almeno dello stabilirsi della lipemia, quando la lipolisi non è ancora del tutto abolita — un parziale accumulo dei prodotti della loro scissione, in tal guisa avendosi tutta una serie numerosa e complessa di fatti che concorrono al gravissimo perturbamento del ricambio organico.

L'enorme quantità di grasso accumulato nel sangue, la sua ricchezza in colesterina e lecitina, i suoi rapporti con l'acidosi e con l'accumulo dei prodotti della scissione dei grassi, la non utilizzazione del grasso da parte dei tessuti non ostante la fortissima quantità contenuta nel sangue da cui pur sono impregnati, le gravi modificazioni fisiche, chimiche e quindi biologiche del sangue, gli alterati scambi che ne debbono seguire mostrano una modificazione patologica profonda dell'intero organismo e costituiscono tale un complesso da render vano un tentativo schematizzatore di tutto subordinare ad un unico fattore morboso.

La genesi del grasso probabilmente multipla, le numerose cause che — come vedemmo — possono turbare i meccanismi autoregolatori del contenuto in grasso del sangue, il riscontro in altre e non poche contingenze di uno stato di lipemia analogo ma non corrispondente alla diabetica, il diverso reagire delle proprietà biologiche cellulari, indicano che, se va fatta parte a tutti i vari fattori — che con una analisi che sarà stata indubbiamente lunga e noiosa al lettore, ma che fu da parte nostra il più possibile minuta e completa, abbiamo passato in rassegna — allo stato attuale delle nostre conoscenze non ci è dato ancora di esprimerci con scientifica sicurezza in una semplice e recisa formula affermativa. Resta il giudizio indefinito di Von

Noorden : « Eine neue qualitative Störung des Stoffwechsels muss hinzutreten » che nè le indagini chimiche, nè la logica induzione permettono per ora di specificare e determinare più di quanto — alla stregua dei nostri risultati e della analisi clinica — abbiamo cercato di fare.

## BIBLIOGRAFIA.

- ACHARD et CLERC. Archives de méd. exp. et d'anat. path., 1900, a. XII, n. 1.  
 ID. Compt. Rend. de la Soc. de Biol., 1902, vol. 54, p. 1144.  
 ALBERTONI. Archiv für Path. u. Pharm., a. XVIII, p. 236 e a. XXIII, p. 393.  
 ARTHUS. Journ. de Physiol. et de Path. Gén., 1902, T. IV, n. 1, p. 56 et n. 3, p. 455.  
 BANTI. Sperimentale, 1908, n. 1, II, p. 195.  
 BERNARD. Revue de Méd., vol. XXII.  
 BITNY-CHLIAKHTO, citato da METALNIKOFF. Arch. de Scienc. Biol. de St.-Petersburg, T. XII, 1907, n. 4 e 5, p. 300.  
 BÖNNINGER. Zeitschrift f. Klin. Med., 1901, Bd. XLI.  
 CARRÈRE. Compt. Rend. Soc. Biol., 1899, I.  
 CHATIN et SONDERS. Gazz. des Hôp., 1899, n. 72.  
 CLERC. Thèse de Paris, 1902.  
 COATS. Glasgow med. Journal, XXXII, p. 95.  
 COMESSATTI. La Clin. Med. Ital., 1907, n. 7, p. 417.  
 CRISTISON. Edimburg med. a. Surg. Journ., 1831, Januar.  
 DEGENHARDT. Göttingen, 1899 (citato da NEISSER e DERLIN).  
 DOYON et MOREL. Compt. Rend. Academ. de Scienc., 1902 e Société de Biologie, 1902, p. 498 e 614.  
 EBSTEIN. Virchow's Arch. f. Path. Anat. Bd. 155, 1899, H. 3, S. 571.  
 ERBEN. Zentralbl. f. inn. Med., 1907, n. 44, S. 1900.  
 FISCHER. Virchow's Arch., 1903, Bd. 172, H. 1, S. 30.  
 GRAUPNER. Inaugural dissertation, Berlin, 1898.  
 HAMILTON a. SONDERS. Edimburg med. Journal, a. XXV, I, p. 47.  
 HANRIOT. Compt. Rend. Acad. de Scienc., 1906, p. 753 e 893.  
 ID. Compt. Rend. Soc. Biol., 1902 e segg.  
 ID. Arch. de Phys. norm. et Path., 1898, n. 4, p. 797.  
 ID. Journ. de Physiol. et Path. Gén., 1902, mars.  
 HESS. Citato da VON NOORDEN, T. II, 1907, p. 291.  
 HEWSON. Lugd. Batav. 1875, S. 145, (citato da FISCHER).  
 JAECKLE. Hoppe-Sayler's Zeitsch. f. Physiol. Chem. Bd. 36.  
 JAMES. Edimburg med. Journ., 1906, sept.  
 KLEMPFERER u. UMBER. Zeitschr. f. Klinische Medizin, Bd. LXI. 1907, H. 1-2 e 1908, H. 3 4, S. 340.  
 KRAUSE. Zentralbl. f. inn. Med. 1906, n. 21, p. 540.  
 LANDAU. Deutsche Arch. f. Klinische Med., Bd. LXXVIII.  
 MENOTTI-BUCCO. Giorn. Intern. Sc. Med., a. XXVIII, 1906, n. 1.  
 NAUNYN. Nothnagel's Spec. Path. u. Ther., 1906.  
 NEISSER. Zeitschr. f. Exper. Path. u. Ther., Bd. IV.  
 NEISSER u. DERLIN. Zeitschr. f. Klin. Med., Bd. LI, 1903, H. 5-6, p. 428.  
 PFLEGER. Pfüger's Arch., Bd. LXXXVI, 1901.  
 RAUCH. Inaugural Dissertation, Leipzig, 1895.  
 RUMPF. Virchow's Arch., Bd. 174, 1903, H. 1, S. 163.  
 SCHWARZ. Deutsche Arch. f. Klin. Med., Bd. 75, 1903.

- SENATOR. Deutsche Med. Woch., 1902.  
SIMONELLI. Giorn. internaz. Scien. Med. a. XXIII.  
SPECK. Archiv. des Vereines f. Wissenschaft. Heilk., Bd. 1. S. 262.  
STADELMANN. Deutsche Medic. Wochenschrift, (Vereins Beilage) 1902, n. 49.  
TRAMBUSTI e NESTI. Ziegler's Beiträge Path. Anat., Bd XV, p. 337.  
VISENTINI. Boll. Soc. Med. Chir., Pavia, 1907.  
WALDVOGEL. Deutsche Arch. f. Klin. Med., Bd. 89, H. 1-4.  
VON NOORDEN. Handbuch der Path. des Stoffwechsels, 1907, V. II. p. 102, ecc.  
ZANDY. Deutsch. Arch. f. Klin. Med., Bd. 70.  
ZERI. Poliel. Sez. Med., 1903, n. 10, p. 433.

#### SPIEGAZIONE DELLA TAVOLA.

FIG. 1<sup>a</sup>. — Glomerulo renale. Fissazione Flemming, colorazione safranina.

FIG. 2<sup>a</sup>. — Isola di Langerhans. Fissazione Flemming, colorazione safranina.

27783



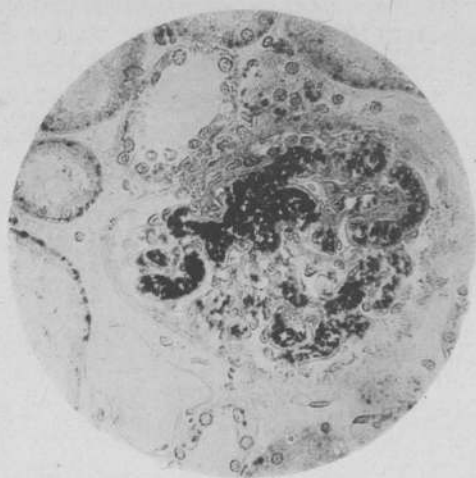


Fig. 1.

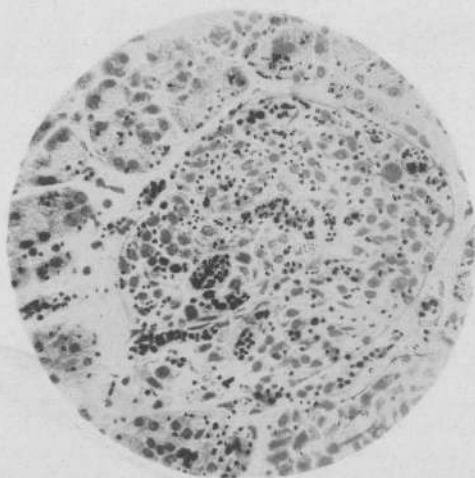


Fig. 2.



