



DOCT. PIETRO BOSCO

Sulla lipemia, in particolare nel diabete mellito

(col contributo di un'osservazione anatomo-patologica).

Estratto dal Giornale IL POLICLINICO, Volume XXI - M. — Anno 1914

rmh.
B
LH
28



ROMA
AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE "IL POLICLINICO",
N. 46 - Via del Tritone - N. 46

1914

ISTITUTO DI ANATOMIA PATOLOGICA DELLA R. UNIVERSITÀ DI ROMA
diretto dal prof. E. MARCHIAFAVA



Sulla lipemia, in particolare nel diabete mellito

(col contributo di un'osservazione anatomo-patologica)

(con una tavola litografica)

per il dott. PIETRO BOSCO, capitano medico, assistente onorario.

Le attuali cognizioni sulla lipemia in genere e su quella diabetica in specie sono ancora molto incerte ed incomplete, onde non mi è sembrato superfluo portarvi un contributo con una osservazione personale; e siccome i risultati delle osservazioni anteriori si trovano tuttora sparsi, ho creduto di far precedere all'esposizione del mio caso uno studio sintetico che, senza pretendere di esser completo, permetta al lettore di abbracciare nel loro insieme le questioni principali che si connettono con l'argomento, concedendo a me, nel tempo stesso, di esser più succinto nel riferire la mia osservazione e nell'esporre le relative conclusioni.

I.

Nel loro significato etimologico, le parole *lipemia* o *piarremia* (1) τῶπιαι = grasso, sego) denoterebbero semplicemente «presenza di grasso nel sangue»; ma poichè già in condizioni normali il sangue contiene notoriamente una certa quantità di sostanze grasse che oscilla entro limiti abbastanza ristretti, l'espressione *lipemia*, che delle due è quella universalmente preferita, si deve evidentemente riservare ai casi in cui la percentuale di grasso nel sangue supera questi limiti. Nell'uso corrente si parla poi di lipemia quando il plasma sanguigno, liberato dai componenti morfologici del sangue, si presenta già ad occhio nudo con un aspetto torbido-lattescente, dovuto a sostanze grasse sospese che si possono sciogliere completamente con l'aggiunta di etere (Zaudy, Fischer).

(1) Questa seconda espressione è usata da Gumprecht, accanto alla prima.

È noto che se si adotta un'alimentazione molto ricca di grassi, la loro quantità nel sangue può crescere notevolmente (Röhrig), e ciò pur rimanendo l'organismo in condizioni di sanità perfetta. Così nelle oche assoggettate all'ingrassamento artificiale è stata osservata da molti una lipemia più o meno notevole, se l'alimento è ricco di sostanze grasse. Bleibtreu ha trovato fino al 6.126 % di grasso nel sangue di queste oche. Secondo detto A. se l'ingrassamento viene intrapreso con cibi privi di grasso, la lipemia non si determina; invece D'Amato l'ha osservata anche nell'iperalimentazione a base esclusivamente azotata, e più ancora con gli idrati di carbonio. Un'evidente lipemia si osserva anche facilmente nei cani e nei gatti poppanti; chè anzi in questi ultimi essa sarebbe, secondo Gumprecht, un reperto abituale. Sembra dunque assodato che in tutti questi casi il grasso in eccesso che si trova nel sangue proviene dal canale digerente, onde si potrebbe distinguere questa forma di lipemia con l'appellativo di *esogena* o *alimentare*. Essa si osserva anche nell'uomo, e, a quanto pare, può raggiungere gradi elevati. Già Tommaso Bartolini riferiva di aver visto nel sangue di una giovane che beveva molto latte « lac loco seri » (Gumprecht).

Secondo Pfeiffer, durante il digiuno si avrebbe una diminuzione dei grassi del sangue fino a minime tracce residue. Però Röhrig in un cane ne trovò ancora nella proporzione del 0.5-0.7 % dopo un digiuno durato vari giorni. Da ricerche molto numerose sugli animali (Rollet, Bidder e Schmidt, Kumagava e Kaneda, Schulz, Daddi, Doyon, Gautier e Morel) come pure dalle osservazioni di Bönninger e di Engelhardt sull'uomo sano e sul malato, risulta anzi che durante il digiuno si osserva sempre un aumento più o meno spiccato dell'estratto etereo del sangue. Secondo Doyon, Gautier e Morel, per esempio, dopo 13 giorni di digiuno si trovò nel cane un aumento da 0.586 a 0.98 % dell'estratto etereo ricavato dopo trattamento del residuo secco con alcool bollente.

Per ciò che riguarda la composizione di questo estratto etereo, Hürtle dice che si tratta, più che di grassi neutri, di combinazioni eterie della *colesterina* con gli acidi oleico e palmitico, combinazioni le quali si trovano, del resto, già normalmente nel sangue, sebbene in quantità minore. Basandosi su ciò Fischer avanza l'ipotesi che la colesterina, prodottasi in quantità superiori alla norma a causa del maggiore consumo di albumine nel digiuno (Ziegler, Munk), giunga col sangue ai depositi grassi di riserva dell'organismo, entri quivi con gli acidi oleico e palmitico (previa scissione dei rispettivi trigliceridi?) nell'accennata combinazione eterie e ritorni come tale nel circolo.

Non è il caso di far la critica di tale ipotesi; sembra ad ogni modo assodato che con un meccanismo diverso e, in certo modo, opposto al primo esaminato, si può determinare ancora lipemia, quantunque — è bene notarlo subito — mai di alto grado ed anche di natura un po' differente per quanto ha riguardo alla composizione del grasso lipoemico. È certo che qui il grasso stesso proviene dall'interno dell'organismo, onde si potrebbe parlare di *lipemia endogena* per contrapporla all'altra che abbiamo detta *esogena* o *alimentare*.

Si conosce anche una lipemia delle gravide e delle puerpere, ritenuta da

Virchow per lo più di origine alimentare ed eccezionalmente — come già sosteneva Hewson — dovuta a riassorbimento di grasso dalla mammella (1).

Finalmente si è osservata lipemia in persone polisarciche che per tutto il resto godevano di salute perfetta ed il cui regime alimentare, non discostandosi dalla norma, non poteva invocarsi come causa diretta della lipemia stessa.

In questa terza categoria di lipoemici l'origine del grasso più o meno copioso che circola nel sangue sarebbe pertanto meno chiara che nelle due precedenti.

Tutte le forme di lipemia finora ricordate, verificandosi in soggetti che per il resto possono dirsi sani, debbono naturalmente tenersi distinte da quelle altre che si manifestano nel corso di affezioni morbose determinate, sì che, per la contemporanea mancanza delle cause di lipemia che ci sono già note, siamo indotti ad ammettere un nesso causale tra la malattia fondamentale ed il fenomeno in discorso, il quale viene quindi ad assumere un significato nettamente patologico. È appunto della *lipemia patologica* che mi occuperò qui appresso esclusivamente.

I casi pronunciati, in cui la quantità di grasso è così cospicua da conferire al sangue un aspetto biancastro, lattiginoso, rilevabile a prima vista, erano noti ai vecchi medici, ed il reperto occorre naturalmente con speciale frequenza nell'epoca in cui si abusò del salasso ed analoghe sottrazioni di sangue. La lipemia si sarebbe allora osservata nel corso delle più varie affezioni; riporto la rivista che ne dà Fischer: *tumefazione* della milza, febbre infiammatoria, soppressione delle regole, apoplezia, peritonite, malaria, mielite, itterizia e litiasi biliare, una *malattia del capo* non determinata, dermatite pustolosa, lepra, scorbuto, polmonite, idrope ascite, tisi polmonare, scrofola, dispnea, infiammazione polmonare, delirium tremens, nefrite, isterismo, colera, avvelenamento per ossido di carbonio, polisarcia, ittero, tifo, e finalmente senza cause apprezzabili.

Di fronte ad una enumerazione così abbondante e svariata di presunte cause patologiche addotte dai vecchi osservatori stanno in singolare contrasto i dati di quelli a noi più vicini, secondo i quali non si osserverebbe lipemia se non in un numero limitatissimo di affezioni morbose. Mèhu ha trovato nell'intossicazione da fosforo fino a 2-3 % di grasso nel sangue, e Puppe ritiene che esso qui si origini in parte dalle cellule degenerate di vari organi e in parte dagli endoteli vasali e da alcuni elementi del sangue parimente degenerati. Secondo Fischer poi la lipemia si è osservata con sicurezza solo nell'alcoolismo e nel diabete mellito. Gumprecht fa notare che, almeno fino al 1845, nell'espressione di *sangue lattiginoso* si dovrebbero comprendere anche le leucemie, e che non senza una certa diffidenza sono da considerarsi specialmente quei casi che si accompagnavano ad « *infiammazione di milza* » e quelli in cui si riscontrò nel plasma un'elevata percentuale di albumina, tanto più che proprio il sangue

(1) Aschoff ha poi di recente stabilito che nella gravidanza esiste colesterinemia, fatto confermato da Chauffard, Laroche e Grigaut, Landau, Pierce, Mac Nee ed altri.

leucemico si distingue per un aumento d'albumina nel plasma. D'altra parte Fischer rileva che già Scherer e Virchow hanno dimostrato come l'intorbamento e l'aspetto lattiginoso del siero non permettano di concludere senz'altro per un aumento del contenuto in grasso del sangue; che inoltre Hesse fin dal 1827 aveva espressa l'opinione che in un gran numero di casi designati con le espressioni di « *sangue lattiginoso* » o di « *sangue bianco* » si trattasse di un aumento del contenuto d'albumina, non di grassi; che finalmente Zaudy, in tempi più recenti, ha richiamata l'attenzione sul fatto che nella polmonite crupale il siero di sangue è torbido ed ha un pronunciato aspetto bianco-grigiastro, dovuto all'abbondanza di fibrina, come l'esame microscopico dimostra al primo sguardo.

Dopo ciò, possiamo — io credo — concludere senz'altro che una gran parte delle antiche osservazioni, tra quelle almeno in cui la diagnosi si basa sulla semplice ispezione del sangue, debbono essere state erronee. Ne è, del resto, una prova indiretta ma non meno convincente il fatto che nei tempi più recenti la lipemia patologica è stata osservata quasi soltanto nell'alcoolismo e nel diabete. Gli studi più accurati si riferiscono anzi, nella grandissima maggioranza, alla forma diabetica, forse perchè questa offre — per molti rispetti — un maggiore interesse, ma forse anche perchè la lipemia degli alcoolisti — a differenza della prima — ha carattere transitorio e non ha significato grave.

La composizione del sangue lipoemico, specialmente in rapporto al grasso contenutovi, è stata naturalmente molto studiata, ma i risultati abbastanza discordi dei vari autori non si possono paragonare tra loro senza alcune riserve, a causa dei differenti processi di analisi adoperati e delle condizioni, spesso molto diverse, in cui le analisi stesse furono eseguite. Parecchi osservatori, per esempio, e specialmente tra quelli più antichi, hanno giudicato della qualità di grasso contenuto nel sangue dal rapporto volumetrico che intercede tra il cuore ed il plasma dopo che è avvenuta *in vitro* la loro separazione. Molti altri hanno analizzato il sangue del cadavere, che era il solo disponibile, non essendosi la lipemia diagnosticata in vita. Ma qui intervengono evidentemente varie cause di errore tutt'altro che trascurabili: la formazione di coaguli dopo la morte, anche se relativamente limitata, come pare sia la regola in questi casi, sottrae dalla massa del sangue alcuni costituenti a preferenza di altri, alterando quindi i rapporti nella parte che rimane fluida; inoltre, in quest'ultima avviene, per ragioni di gravità, una ulteriore separazione tra i corpuscoli ed il plasma, in cui rimane la maggior parte del grasso. Non potendosi restituire al sangue cadaverico una composizione omogenea prima di raccogliarlo per l'analisi, i risultati di quest'ultima debbono necessariamente rimanere destituiti di ogni attendibilità. Che se poi dalla semplice determinazione della percentuale del grasso passiamo alla ricerca della sua composizione, si aggiunge ancora l'aggravante delle inevitabili alterazioni cadaveriche a cui certo il sangue non resta estraneo. Ecco, del resto, alcuni dati che dimostrano a sufficienza l'assunto qui sopra: Fischer trovò nel suo caso che mentre il sangue raccolto dai seni della dura madre conteneva 85-90 % di emulsione grassosa (plasma) in volume, quello del cuore non ne aveva che 60 % circa.

Net caso di Zaudy si ebbe negli ultimi giorni di vita una percentuale di grammi 6.43 di estratto etero nel sangue del cadavere solo 3.44 %. Al contrario, nell'osservazione di Frugoni e Marchetti, dal sangue ottenuto col salasso 48 ore prima del decesso si ebbe un estratto etero pari al 27 %, mentre dal sangue del cadavere si ottenne il 34 %.

Bisogna poi tener conto del diverso procedimento seguito nell'estrazione del grasso dal sangue e nell'ulteriore analisi diretta a stabilire le proporzioni dei vari costituenti del grasso medesimo. Infatti, per quanto ha riguardo alla quantità totale dell'estratto etero, è oggi noto che la semplice estrazione con etere del residuo secco fornisce valori notevolmente inferiori a quelli reali, perchè con essa si ottengono solo i grassi liberi. Se si tratta il residuo con alcool, specialmente con alcool bollente (Rosenfeld), si ottengono quantità di estratto etero notevolmente maggiori. Oltre i grassi liberi esistono infatti nell'organismo acidi grassi legati ad altre sostanze (*Maskiertes Fett* di Dormeyer, *Proteinlecithin-komplexe* di Hoppe-Seyler, *Lecythalbumine* di Liebermann) le quali si liberano soltanto se intervengono agenti capaci di disgregare energicamente le molecole complesse in cui si trovano. Dormeyer si serve di una digestione con pepsina; ma il metodo più sicuro pare sia quello di Kumagava-Suto, che consiste in un trattamento con soda caustica al 20 % a bagnomaria, cui segue acidificazione con acido idroclorico, estrazione con etere solforico e quindi lavaggio con etere di petrolio. Con questo metodo si ottengono tutti indistintamente gli acidi grassi e la colesterina (Lattes).

Nel paragonare adunque le varie cifre degli autori bisognerebbe tener presente quanto sopra, giacchè mentre alcuni di essi, anche tra i recenti, hanno seguito i vecchi metodi, altri si sono attenuti ai processi moderni nella determinazione del grasso lipoemico.

Nel *plasma* sanguigno normale si trovano, secondo Landois, da 0.1 a 0.2 % di *grassi neutri*, propriamente trigliceridi degli acidi oleico, palmitico e stearico, sotto forma di finissima emulsione. Le medesime cifre sono riportate da Luciani. Tigerstedt dice che nel *siero* dell'animale, prima del pasto, si trova da 0.1 a 0.7 % di grasso, quantità che durante la digestione si eleva di molto, e si eleva anche nel digiuno (v. qui avanti). Oltre ai grassi neutri però si trovano nel plasma altre sostanze solubili nell'etere, cioè saponi degli acidi grassi sopra ricordati, colesterina e lecitina (Hoppe-Seyler), sostanze che, facendo parte della digestione pancreatica, debbono in parte provenire dall'intestino (Luciani). L'estratto etero totale del siero è rappresentato quindi da cifre più elevate di quelle qui sopra; inoltre tali cifre sono alquanto diverse per i vari autori, il che può dipendere non solo dalla diversità dei metodi di estrazione impiegati, ma anche dal momento in cui si prelevò il sangue in rapporto alla digestione (Bönninger). È noto poi che i corpuscoli sanguigni sono piuttosto ricchi di sostanze solubili nell'etere, come acidi grassi, colesterina e soprattutto lecitina (Tigerstedt), la cui quantità può naturalmente variare anch'essa in certe condizioni; perciò in generale sarebbe forse preferibile considerare il grasso del sangue in totalità.

Fischer, in base a numerosi dati raccolti da varie fonti, ritiene che l'estratto etero di un *sangue* normale non supera, in genere, l'1 % in peso.

Quanto alla composizione di questo estratto, tolgo da Tigerstedt le seguenti cifre che si riferiscono invero al *sangue defibrinato* di mammifero, secondo Abderhalden. Su 1000 gr. di sangue defibrinato si hanno:

nel maiale:

	Corpuscoli	Siero	Totali	Percentuali nel sangue esaminato
Grassi neutri	1.104	1.104	0.1104
Acidi grassi	0.027	0.448	0.475	0.0475
Colesterina	0.213	0.231	0.444	0.0444
Lecitina	1.504	0.805	2.309	0.2309
Totale estratto etero			4.322	0.4332

nel buc:

	Corpuscoli	Siero	Totali	Percentuali nel sangue esaminato
Grassi neutri	0.625	0.625	0.0625
Acidi grassi
Colesterina	1.100	0.835	1.935	0.1935
Lecitina	1.220	1.129	2.349	0.2349
Totale estratto etero			4.909	0.4909

nel cavallo:

	Corpuscoli	Siero	Totali	Percentuali nel sangue esaminato
Grassi neutri	0.50	0.50	0.05
Acidi grassi	0.02	0.36	0.38	0.038
Colesterina	0.26	0.31	0.57	0.057
Lecitina	1.93	1.05	2.98	0.298
Totale estratto etero			4.43	0.443

Quanto al sangue umano normale, dati recenti sono forniti da Klemperer, ma si riferiscono al *solo siero*; secondo le analisi da lui eseguite in collaborazione con chimici provetti (Umber, Simon, Rewald), l'estratto etero del siero oscilla tra 0.3 e 0.9 %; esso contiene in media 0.6 % di colesterina e 0.12-0.15 % di lecitina. Confrontando queste cifre con quelle di Abderhalden nella colonna del siero, si trova che esse sono di poco superiori.

Circa lo stato in cui si trovano le suddette sostanze nel sangue, si è già ricordato che i grassi neutri sono in forma di sottilissima emulsione nel siero. Gli acidi grassi sono in gran parte allo stato di saponi, ma possono trovarsi anche liberi (Wuttig). La colesterina di norma non è libera, ma legata agli acidi grassi in forma di eteri, (Hürtle). Infine una parte di sostanze grasse, che si ottiene solo coi metodi più moderni di estrazione, si trova probabilmente *disciolta*, in uno stato di modificazione o combinazione chimica la cui natura non è ancora conosciuta.

Veniamo ora, dopo queste premesse sulla quantità e composizione dell'estratto etero nel sangue normale, alle condizioni che si riscontrano nella lipemia diabetica. Tralascio naturalmente quei dati che, per le ragioni già esposte, sembrano poco attendibili. Fu del resto appunto in un sangue cadaverico che Fischer rilevò, per primo nella lipemia diabetica, sopra una quantità totale di gr. 18.12 % di estratto etero, un elevato contenuto di colesterina (0.478 %) corrispondente al decuplo circa della quantità normale secondo i dati di Maly, Flint, Pagès e Ritter da lui riportati, ed anche secondo quelli esposti qui sopra. Perciò egli parla, nel suo caso, di *lipemia* e di *colesteremia*.

Un'osservazione, molto antica invero (1835), di Sion e Lecanu in un lipemico *dispoico* (non diabetico) segnò 11.7 % di grasso, di cui 10.8 % (!) sarebbero stati colesterina.

Un'altra osservazione di Chatin e Sandras, anch'essa molto remota (1849) dà invece in una lipemia diabetica il 6.05 % di grasso, di cui solo 0.0744 % era colesterina una cifra quest'ultima non superiore alla norma, malgrado la notevole lipemia.

Queste rare osservazioni anteriori al lavoro di Fischer (1903) vanno accolte con ogni riserva considerando la relativa imperfezione dei processi d'analisi. Solo dopo Fischer troviamo nella letteratura ricerche chimiche più numerose e più attendibili sul sangue lipoemico dei diabetici.

Stadelmann trovò, nel *siero* di un diabetico in coma, il 15 % di estratto etero.

Neisser e Derlin trovarono nel *sangue del salasso* di un diabetico comatoso 19.7 % di grassi, la cui composizione rispondeva però completamente a quella del grasso del chilo secondo Erben.

Adler in due casi di lipemia diabetica trovò nell'estratto etero del *sangue* grandi quantità di colesterina e poca lecitina. In tre analisi eseguite, ad intervalli vari, presso il suo primo malato, Adler ebbe le seguenti percentuali, servendosi, per l'estrazione, del cloroformio, previo trattamento del residuo secco con alcool bollente:

	I analisi	II analisi	III analisi
Estratto etero totale %	28.80	15.50	24.20
Grassi (compresi gli acidi grassi dei saponi)	26.63	12.67	23.31
Colesterina	2.02	2.65	0.82
Lecitina	0.15	0.10	0.07

Nel secondo suo malato, dal sangue del salasso eseguito poche ore avanti l'esito letale, si ebbe:

Estratto etero totale	32.48 %
Grassi	28.88 »
Colesterina	3.60 »
Lecitina	tracce

Frugoni e Marchetti, analizzando l'estratto etero totale ottenuto col sussidio di trattamento alcoolico del residuo, ebbero:

A. Nel sangue del salasso.

Estratto etero	gr. 27	%
Grassi neutri	» 21.976	»
Acidi grassi (dai saponi)	» 3.45	»
Colesterina	» 1.063	»
Lecitina	» 0.511	»

B. Nel sangue del cadavere (media di tre determinazioni):

Estratto etero	gr. 34	%
Grassi neutri	» 26.996	»
Acidi grassi (saponi)	» 4.950	»
Colesterina	» 1.41	»
Lecitina	» 0.644	»

Klemperer in molti diabetici lipoemici sistematicamente salassati in questi ultimi anni ha ottenuto quantità di estratto etero *dal siero* che vanno da un minimo di 1.323 ad un massimo di 26.25%. La colesterina e la lecitina sono sempre aumentate, ma non in costante proporzione rispetto all'estratto totale. Così, mentre in un caso con 4.59% di estratto totale si aveva 0.91 di colesterina, in un altro con 26.25 di estratto si aveva solo 2.13 di colesterina..

Klemperer osserva che nell'esame di queste cifre bisogna badare che la colesterina circola nel sangue come etere degli acidi grassi, e che la lecitina rappresenta notoriamente anch'essa un composto contenente acidi grassi. Se ora si calcolano le quantità di questi acidi che debbono essere legate alla colesterina ed alla lecitina, si vedrà che ben pochi ne restano per i grassi neutri (trigliceridi). Siamo dunque dinanzi ad una *lipoidemia* più che ad una *lipemia*.

Evidentemente Klemperer comprende col nome di lipoidi anche gli eteri colesterinici, come per qualche tempo si è fatto dai biologi, non però dai chimici (Ciaccio). È noto che oggi una simile confusione è stata definitivamente rigettata; perciò, considerato anche che in molti casi l'aumento riguarda quasi soltanto la colesterina, l'espressione *lipoidemia* andrebbe opportunamente messa da parte.

Javal, Amado e Royet in un caso di diabete magro con lipemia, su 10.8% di estratto etereo *del sangue*, trovarono 0.8 di colesterina e 3.5 di lecitina.

Vi sono poi ricerche sperimentali di Seo su cani completamente privati del pancreas, nei quali si trovò l'estratto etereo del siero sicuramente aumentato; solo in un caso però si ebbe lipemia manifesta, e solo in esso fu anche constatato un notevole aumento di colesterina. In tutti invece esisteva aumento di lecitina, senza che si potesse constatare una corrispondente diminuzione di globuli rossi.

Adler parimenti negli animali, ha poi osservato che se vi è acidosi associata a glicosuria, aumenta la sola colesterina mentre la lecitina diminuisce; se invece la glicosuria manca, pur sussistendo l'acidosi, l'aumento riguarda anche la lecitina.

In conclusione, sembra assodato che nel sangue dei diabetici con lipemia siano più o meno notevolmente aumentate, oltre che i grassi comuni, anche la colesterina (legata agli acidi grassi) e la lecitina.

Scorrendo la letteratura più recente si nota che la maggior parte delle osservazioni anatomico-patologiche riguardano le forme diabetiche, probabilmente perchè la lipemia degli alcoolisti, anche nei casi più pronunciati, non costituisce, come la diabetica, una complicazione finale; chè anzi essa è suscettibile di rapido miglioramento e di guarigione (Fischer). Il reperto anatomico della lipemia diabetica, alla quale pertanto io mi restringo, suole essere, all'infuori delle eventuali alterazioni proprie del diabete, così caratteristico, specialmente nei casi più gravi, che io credo di non poter fare nulla di meglio, per offrire qui un quadro d'insieme, che riportare integralmente un protocollo necroscopico dettato dal prof Marchiafava, riguardante un caso veramente tipico il quale fu oggetto di comunicazione alla R. Accademia medica di Roma il 21 gennaio 1895.

« Si trattava di un giovane venuto all'ospedale in istato comatoso, nelle cui urine si trovò zucchero, albumina ed acetone. Morì poche ore dopo l'ingresso nella sala del deposito.

Diagnosi clinica: Coma diabetico.

Verbale di autopsia (1).

Cadavere di soggetto giovane, molto denutrito. Cute pallido-terrea. Ascensolini multipli nella cute della faccia.

Nel *cranio*, tutte le vene sono ripiene di un liquido *lattiginoso*; nelle arterie sangue color *caffè-latte*.

(1) Debbo questo verbale alla benevola cortesia del Direttore dell'Istituto, prof. Marchiafava, il quale lo conservava fra i suoi appunti. Mi sia lecito esprimergliene, anche qui, la mia gratitudine.

Nel *torace*, pleure asciutte, polmoni liberi, aereati; i limiti di molti lobuli sono fatti da strisce lattiginose. Nel cuore coaguli bianco-lattei, con strisce cruorose, e liquido lattiginoso; negli spazi intertrabecolari, liquido lattiginoso denso.

Nell'*addome*, milza di volume normale con tinta rosea chiara. Fegato di volume normale; il sangue della vena Porta è di colore *cioccolatta e latte*; così il sangue delle restanti vene addominali. Stomaco ripieno di abbondante residuo alimentare con mucosa pallidissima di color lattiginoso. Nell'intestino la mucosa è ugualmente pallida e su di essa risaltano i villi lattiginosi; nel crasso ulcerazioni recenti. Glandole linfatiche del mesenterio di color lattiginoso. Condotta toracico libero. Pancreas di volume normale, pallido. Reni pallidi, con numerose strisciole biancastre nelle piramidi. Nella vescica si contengono pochi cmc. di urina lattiginosa. Capsule surrenali di aspetto normale.

Il midollo delle ossa lunghe è grasso come normalmente; quello delle ossa piatte (costole) di color *cioccolatta e latte*.

L'esame microscopico e fresco del sangue diede a vedere: globuli rossi deformati, leucociti ricchi di goccioline grassose; nel plasma minutissimi granuli uniformi, animati da vivace movimento Browniano, che resistono all'acido acetico ».

Da questo verbale necroscopico risulta che l'impronta più caratteristica viene conferita al quadro anatomico dalla speciale costituzione del sangue, la quale si rivela all'occhio nudo con un colorito tanto più diverso dalla norma quanto maggiore è la percentuale del grasso contenutovi. Generalizzando, possiamo dire che, in base alla suddetta condizione, il sangue del cadavere può avere un colore che varia dal *cioccolatta e latte scuro* fino al grigio chiaro. A causa della parziale separazione dei vari costituenti del sangue, che si verifica nel cadavere, il contenuto dei grossi vasi, dei seni della dura madre e delle cavità cardiache si può presentare o con strie biancastre che fluiscono e quasi galleggiano sulla massa rosso-violacea del restante liquido sanguigno, o viceversa con strie rosso-vinose sul fondo biancastro della rimanente massa.

Il sangue lipoemico pare che abbia poca tendenza a coagulare (Fischer), e gli scarsi coaguli possono, come la parte rimasta liquida, presentarsi sia come masse biancastre con strie cruorose, sia viceversa a fondo cruoroso con strie bianco-grigiastre o addirittura *lattee*. Oltre a questi coaguli misti, si trovano pure coaguli interamente cruorosi ed altri completamente bianchi o bianco-giallastri. Questi ultimi si distinguono dai comuni coaguli di fibrina, oltre che pel colore, per la loro opacità e per la scarsa o nessuna elasticità; essi sono *friabili* (Fischer) simili a sostanza cerebrale (Ebstein).

Se si raccoglie in un vaso di vetro la parte del sangue rimasta liquida, dopo averla opportunamente rimescolata in sito allo scopo di ristabilire per quanto possibile la proporzione reciproca dei vari costituenti, si assiste in breve tempo alla separazione di due strati sovrapposti e nettamente distinti: l'inferiore, che contiene la parte corpuscolare, di color rosso-violaceo più o meno scuro; il superiore costituito dal plasma col grasso in emulsione che, a seconda

della sua quantità, può conferirgli un aspetto torbido-lattiginoso o bianco deciso fino al bianco-giallastro, da rassomigliare, in quest'ultimo caso, non solo per colore e consistenza, ma persino per l'odore, alla *panna di latte* (Fischer). Se si esamina questo plasma al microscopio, si vede, a medio ingrandimento, il campo come offuscato da una nebbia sottile che con ingrandimento maggiore si risolve in minutissimi granuli i quali possono esser dotati di movimenti Browniano (Marchiafava). L'aggiunta di acido acetico sul margine del vetrino non altera questi granuli che non sono altro che i globuli di una finissima emulsione di grasso: infatti l'etere li scioglie in modo rapido e completo. Non di rado accade di notare tra i minutissimi granuli dell'emulsione alcune goccioline più grandi di grasso libero, fortemente rifrangenti la luce; esse divengono sempre più numerose con l'andar del tempo, e sono certamente di formazione post-mortale, dovute alla confluenza delle goccioline minori (Fischer), perchè nel sangue fresco del vivente non si trovano mai.

In questi casi di lipemia grave l'abnorme colorito del sangue pone in evidenza, come s'è visto, le reti vascolari, specialmente negli organi a fondo più scuro su cui i vasi spiccano col loro colorito biancastro. Però, a causa dell'accennata separazione delle parti costituenti la quale si verifica anche nei vasi di medio e piccolo calibro, il disegno non è, per solito, in tutto uniforme, giacchè in un medesimo vaso si alternano tratti più chiari con altri più scuri, a seconda del rispettivo contenuto. Un aspetto particolare assume la mucosa del tubo gastro-enterico, soprattutto quella dell'intestino tenue a causa della ricca vascolarità dei villi, i quali appariscono in massima parte di un colorito più o meno chiaro sul fondo roseo-pallido della mucosa, specialmente se l'osservazione si fa sotto l'acqua dove i villi si rizzano e ondeggiano, separandosi l'uno dall'altro. Nel caso di Stedelmann « la mucosa si sarebbe detta come coperta di muffe » e Fischer la paragona alla « cute di un topolino bianco ». I linfatici dell'intestino e del mesenterio sono stati trovati spesso ripieni di chilo; molte volte però erano completamente vuoti.

Oltre alla riferite peculiari modificazioni di colore e di aspetto che l'abnorme contenuto della rete vasale conferisce alla varie parti del cadavere, bisogna ancora notare, come alterazioni constatabili macroscopicamente: la pronunciatissima atrofia del grasso sottocutaneo ed interno, che talvolta era scomparso fino alle ultime tracce constatabili ad occhio nudo; cosa del resto abbastanza comune nelle forme di diabete magro di cui qui a prevalenza si tratta: la presenza di grasso nelle urine (urine lattiginose) riscontrata piuttosto di rado (casi di Marchiafava, Neisser e Derlin, Frugoni e Marchetti), come pure nel liquido cefalo-rachidiano, osservata da Frugoni e Marchetti, e da Fischer limitatamente ai ventricoli cerebrali; così pure s'è visto grasso nel liquido pericardico e peritoneale (Fischer): la esistenza di emorragie puntiformi è segnalata da Fischer nel testicolo e nel connettivo sottoepicardico, da Frugoni e Marchetti in tutta la sostanza bianca cerebrale, oltre che nella mucosa e sottomucosa intestinale.

È superfluo aggiungere che nel fegato e nel rene si riscontrarono spesso le note alterazioni del diabete, mentre sembra degna di nota particolare la fre-

quenza con cui nei diabetici lipoemici il pancreas è stato trovato privo, o quasi, di alterazioni rilevabili ad occhio nudo. Stadelmann lo trovò solo notevolmente flaccido, mentre al taglio l'organo sembrava normale, e reperti analoghi riferiscono Adler ed Ebstein; nel caso di quest'ultimo A. esisteva invero un lieve grado di atrofia, specie dell'estremità caudale. Marchiafava riscontrò un pancreas di aspetto normale e così pure Fischer, salvo un lieve grado di atrofia. Frugoni e Marchetti osservarono finalmente un pancreas diminuito di volume e flaccido.

Passando al reperto microscopico, limitatamente alle alterazioni che possono stare in rapporto più o meno diretto con la lipemia, è da notare innanzitutto la *infiltrazione grassa* generalizzata degli elementi nobili di quasi tutti gli organi, senza alterazioni regressive dei nuclei cellulari rispettivi; essa fu osservata specialmente da Fischer nel suo caso. L'infiltrazione grassa, specialmente di alcuni organi parenchimali costituisce del resto, notoriamente, un reperto abbastanza frequente del diabete, anche all'infuori della lipemia; perciò essa non può — a rigore — trovar posto in questa enumerazione se non pel carattere di generalizzazione notato, come ho detto, da Fischer e da qualche altro, ma che però è lungi dall'esser costante. Zaudy ed Ebstein parlano di una vera degenerazione grassa degli elementi cellulari; alterazioni regressive dei nuclei si sono però osservate quasi esclusivamente negli epitelii renali (tubuli contorti e retti), associate sia ad infiltrazione grassa sia a semplice rigonfiamento torbido del protoplasma; un'alterazione che — com'è noto — fu segnalata, non solo nei diabetici lipoemici ma anche nei reni dei diabetici in generale, appunto da Ebstein, di cui porta il nome. Una infiltrazione grassa non molto estesa negli endotelii vasali fu osservata, oltre che da Fischer, anche da Frugoni e Marchetti i quali aggiungono che le cellule endoteliali erano, per tale fatto, alquanto rigonfie; e sembra giustificato il porla in rapporto causale con le emorragie capillari di cui si è già parlato.

Più frequentemente si osservò l'infiltrazione grassa delle fibre muscolari striate, quelle cardiache comprese (Fischer, Adler), mentre i muscoli lisci ne andavano esenti.

Quanto al sistema nervoso, rimane finora isolata l'osservazione di Frugoni e Marchetti i quali notarono nella corteccia cerebrale « *la presenza di goccioline adipose solitamente assai fini, diffuse, più o meno abbondanti nei diversi punti e situato fra i singoli elementi e le fibre, evidentemente ivi residue dal liquido cerebro-spinale che imbeveva la sostanza nervosa* » e che conteneva grasso in sospensione, come ho già riferito.

Finalmente un'infiltrazione grassa quasi costante si riscontra nelle cellule stellate del fegato; essa costituisce, secondo Rössle, la più sicura espressione di una lipemia in atto, e fu segnalata già da Graupner nel suo caso.

L'atrofia del tessuto adiposo presenta all'osservazione microscopica alcuni particolari degni di nota. Fischer riferisce che molte cellule erano del tutto prive di grasso altre lo conservavano solo parzialmente ed esso mostrava un contegno peculiare di fronte alle colorazioni specifiche, contegno che in-

dusse l'A. a supporre una parziale modificazione chimica del grasso stesso. Su questo fatto dovrò trattenermi più diffusamente in luogo opportuno. Tornando per ora alle alterazioni puramente morfologiche, aggiungerò che Graupner ebbe ad osservare che nel grasso sottocutaneo, ridotto ad un sottilissimo strato, le grosse goccioline adipose endocellulari, non avevano il loro solito contorno regolarmente tondeggiante, ma si presentavano come irregolarmente rosicchiate.

Nulla di speciale alla lipemia è segnalato pel *pancreas*, sebbene a quest'organo spetti un'importanza particolare nel metabolismo dei grassi. Non è certo il caso di ingolfarsi qui nella enumerazione delle molteplici alterazioni che vi si sono osservate, tanto frequenti quanto discusse pel loro valore patogenetico nel diabete. Ho già accennato alla frequenza con cui l'organo ha in questi casi un aspetto macroscopico normale o quasi; perciò può avere un certo interesse aggiungere che nel caso di Fischer, malgrado l'aspetto normale o appena un po' atrofico del pancreas, fu riscontrato all'esame microscopico: copiosa infiltrazione grassa (comune alla massima parte degli organi); notevole grado di sclerosi della glandola ed apprezzabile diminuzione delle isole vascolari, mentre quelle ancora esistenti si mostravano anch'esse in preda ad un processo di sclerosi più o meno avanzato. Al contrario, Frugoni e Marchetti, in un pancreas flaccido e diminuito di volume osservarono bensì una copiosa infiltrazione grassa delle cellule epiteliali in genere, ma *integrità dei nuclei e del protoplasma*; chè anzi con adatti metodi istologici essi poterono persino concludere per una integrità funzionale degli elementi specifici (granuli di zimogeno).

Il grasso contenuto nei vasi si può mettere, in generale, facilmente in evidenza con una delle note colorazioni pei grassi. Però Fischer rilevò nel suo caso che l'acido osmico, sia in semplice soluzione all'1%, sia in forma di miscela di Flemming, lo colorava poco o punto, mentre il Sudan III lo metteva in evidenza nei più minuti capillari. Oggi sappiamo con sicurezza che l'acido osmico non viene ridotto con uguale intensità dalle varie sostanze grasse; per ciò esso è un reattivo infido, quando si tratta di colorare *i grassi in genere*.

Di regola, il grasso endovasale si vede in forma finemente granulare, corrispondente all'emulsione che si osserva nei preparati a fresco; però nei casi molto cospicui accade spesso che il Sudan III dia immagini così unite e *massive* da risvegliar l'idea di veri cilindri grassosi endovasali, specie in quei punti dove, per la separazione post-mortale, esiste soltanto il plasma coll'abbondante grasso sospeso: ma si tratta, in genere, di una pura apparenza dovuta probabilmente al fatto che il Sudan colora anche i saponi disciolti nel plasma. Qualche autore però ha veduto in certi punti delle vere e relativamente grosse goccioline di grasso che ostruivano completamente il lume vasale. Così è sorta la questione, molto dibattuta, sulla possibilità o meno di embolie grassose spontanee nel corso della lipemia. L'opinione più diffusa è che, in considerazione dello stato di estrema suddivisione in cui si trova il grasso nel sangue, una embolia grassosa non è possibile, in vita, neppure nei più minuti capillari (Fischer, Stadelmann, Benda, Frugoni e Marchetti). Le grosse gorce osservate da



alcuni si formerebbero, secondo Fischer, soltanto nel cadavere, per confluenza delle goccioline minori, analogamente a quanto si osserva nel sangue raccolto e conservato per un certo tempo (v. pag. 11).

La questione è importante perchè alcuni hanno ammessa la possibilità che il coma possa dipendere in questi casi dall'occlusione dei vasi cerebrali per opera di veri cilindri di grasso (Ebstein), o da embolie polmonari con susseguente intossicazione per CO₂ (Sanders e Hamilton, Starr). Kussmaul si spiega con embolie multiple di grasso nel polmone la dispnea ed i piccoli infarti emorragici polmonari riscontrati nel suo caso. Ebstein inclina per una spiegazione analoga della dispnea intensa della sua malata, pur riconoscendo che non è indispensabile; egli ammette non solo l'embolia ma anche una *trombosi grassa*, che si costituirebbe in seguito ad alterazioni regressive dell'intima vasale ed al conseguente accumularsi in sito di leucociti ricchi di granulazioni adipose.

Fin qui si tratta però, in sostanza, di ipotesi, non essendo state le embolie e le trombosi dimostrate in modo diretto. Ma più recentemente Herxheimer ha comunicato un caso di lipemia diabetica con necrosi della polpa splenica, in cui si trovarono grosse goccioline di grasso nei capillari ed anche libere nella polpa stessa. Sebbene in tutti gli altri organi il grasso dei vasi si presentasse invece nella sua costituzione ordinaria, cioè in forma di fine emulsione, l'A. nota che «..... un nesso causale tra queste occlusioni vasali e la necrosi è evidente. Quest'ultima non si può far risalire al diabete. Che essa si sia determinata solo poco innanzi la morte, forse durante l'agonia, lo dimostra la buona conservazione dello stroma connettivo e dei follicoli; ma che d'altra parte l'occlusione dei vasi per mezzo di grosse goccioline di grasso sia avvenuta in vita, si rileva non solo dal suddetto nesso con la necrosi ma anche da ciò, che non si può immaginare un'alterazione post-mortale nella sola milza — prelevata e trattata come tutti gli altri organi — che vi avrebbe determinata la confluenza del grasso in grosse goccioline». Herxheimer pertanto conclude che «mentre nella lipemia si tratta generalmente di grasso finemente suddiviso e liberamente circolante, si verifica in particolari circostanze ed in alcuni organi — come nella milza pel suo caso — la confluenza del grasso in goccioline maggiori, donde l'occlusione dei capillari e la necrosi». Ad ogni modo è bene rilevare ancora che lo stesso A. ammette la formazione di embolie solo nel periodo agonico.

Nel campo sperimentale i risultati e le conseguenti opinioni sono parimenti discordi. Così Wuttig ha osservato embolie spontanee di grasso nelle piccole arterie e nei capillari del polmone in due conigli divenuti lipoemici per alimentazione protratta con olio di merluzzo; che si trattasse di vere embolie egli ritiene provato da ciò, che intorno agli emboli si notava una vivace proliferazione degli endoteli, come quella già osservata da Beneke attorno ad emboli grassosi polmonari ottenuti con l'iniezione di grasso nelle vene superficiali, e dallo stesso Wuttig intorno ad emboli intraepatici prodotti con l'iniezione di grasso nelle vene meseraiche.

Nelle esperienze di Wuttig è necessario — a mio avviso — tenere il debito conto della qualità speciale di grasso adoperata, ricca di acidi grassi liberi

capaci di spiegare sugli endoteli — come lo stesso A. ammette, una notevole azione irritante; onde è per lo meno lecito dubitare se il fatto primitivo sia la proliferazione endoteliale cui seguirebbe l'accumulo in sito del grasso circolante, o se sia il caso inverso, come Wuttig ritiene. Anche la specie animale scelta per l'esperimento non sembra la più adatta, costituendo per essa l'alimentazione con grasso una deviazione assoluta da quella naturale. Infine sorprende il nessun accenno a disturbi funzionali o ad alterazioni anatomiche (infarti) quali sarebbero da attendersi da embolie così estese e numerose come quelle che l'A. descrive. D'altra parte, anche Fischer aveva istituiti esperimenti iniettando direttamente in circolo del latte, una emulsione cioè i cui globuli sono di gran lunga più voluminosi di quelli della finissima emulsione dei lipoemici, e non aveva mai potuto osservare embolie. In seguito a ciò, egli negò recisamente la possibilità di questa complicazione, invocando anche molti altri argomenti che qui, per brevità, non è il caso di riportare.

Il problema della patogenesi della lipemia patologica rimane finora avvolto nella più grande oscurità.

Sembra probabile, ad ogni modo, che le cause debbano essere diverse a seconda dell'affezione morbosa fondamentale.

Così nei malati degli organi respiratori si è ammessa la insufficiente ossidazione delle sostanze grasse, e negli alcoolisti si è invocata la *funzione di risparmio* che spetta all'alcool.

Ma restringendoci anche qui alla lipemia diabetica, che più ci interessa, e nella quale difficilmente si può parlare — malgrado la opposta opinione di Stadelmann — di processi di insufficiente consumo organico, esaminiamo le *ipotesi*, piuttosto numerose, che sono state avanzate.

Accenno soltanto a quella di Coats, che ammise la formazione del grasso dagli idrati di carbonio (glucosio).

Zandy ritiene che il grasso lipoemico possa provenire da una vera e propria degenerazione grassa degli elementi cellulari dell'organismo, ed Ebstein ammette, oltre alla precedente, la degenerazione grassa dello stesso sangue. Si tratterebbe cioè di una trasformazione dell'albumina in grasso, in un senso che oggi non è quasi più ammesso da alcuno.

Una delle ipotesi più ovvie è naturalmente quella di una diretta provenienza dagli alimenti, tanto più che nella dieta dei diabetici i grassi tengono per necessità in gran parte il posto degli idrocarbonati. Quale prova, si è invocato lo stato di pienezza del sistema chilifero che talvolta fu osservato nel cadavere. Non mancano però i casi dove i chiliferi erano vuoti del tutto. Evidentemente il reperto varia in relazione col periodo digestivo in cui si verifica il decesso, e l'essersi talora riscontrati i chiliferi ripieni di chilo normale permette solo di concludere che, malgrado la saturazione di grasso rappresentata dalla lipemia, l'assorbimento intestinale dei grassi non era sospeso nè diminuiti. Secondo Hoppe-Seyler si dovrebbe, anzi, ammettere uno stato di *continuata digestione* in rapporto con la bulimia e polifagia del diabetico, per cui nuovo chilo penetrerebbe continuamente nel circolo sanguigno, donde la lipemia

o *chilemia*. Ma s'è visto già che i chiliferi si possono trovare vuoti; inoltre, se questa spiegazione bastasse, dovremmo osservare la lipemia assai più spesso di quanto in realtà accade; soprattutto dovremmo trovarla nei primordi del diabete, quando la fame esagerata può essere copiosamente soddisfatta, date le buone condizioni in cui ancora si trova l'infermo; invece accade, per solito, precisamente il contrario. Ma l'obbiezione principale che viene rivolta alla ipotesi che dirò *intestinale* si basa sulla natura del grasso lipoemico; l'osservazione di Neisser e Derlin (v. pag. 7), i quali trovarono la composizione del grasso nel sangue identica a quella del chilo — onde conclusero per la origine alimentare — rimane, per quanto io sappia, isolata; invece per la immensa maggioranza dei casi il grasso lipoemico, come abbiamo visto, ha una composizione molto diversa, essendo a base prevalente di lipoidi e di eteri di colesterina, anzichè di grassi neutri, come quello alimentare.

Per questo fatto appunto, senza che si possa escludere del tutto l'origine intestinale del grasso lipoemico, tanto più che anche gli alimenti grassi hanno un contenuto non trascurabile di lipoidi e di colesterina (Klemperer), bisogna cercare un'altra origine per quel notevole eccesso di tali sostanze che per solito si osserva nel sangue dei lipoemici; origine che pertanto deve trovarsi nell'organismo stesso.

Klemperer ha determinata la quantità di estratto etereo di ciascun organo, e poi quella dei lipoidi che facevano parte di tale estratto.

Egli ha ottenuto cifre che non si discostano da quelle normali, onde ha dovuto rigettare l'ipotesi che egli aveva in precedenza formulata, che cioè l'eccesso di lipoidi e di colesterina nel sangue dei lipoemici provenisse dal sistema nervoso del soggetto, e di qui il coma lipoemico.

Nelle ricerche sperimentali di Seo, già citate a pag. 9, si trovò che nei cani privati del pancreas aumenta sempre l'estratto etereo del fegato, anche per merito della colesterina e della lecitina, esista o non, contemporaneamente, lipemia.

L'idea che una parte almeno del grasso lipoemico possa provenire dai depositi dell'organismo, fu sostenuta da Fischer, il quale partì dalle nozioni che si hanno sull'aumento dell'estratto etereo del sangue durante il digiuno prolungato (v. pag. 2). Fischer fa notare la grande analogia che esiste tra lo stato di inedia e quello del diabetico, nel cui bilancio organico l'esito supera sempre l'entrata. Si è, invero, obbiettata (Klemperer) la differente composizione del grasso dei depositi e di quello lipoemico per negare la possibilità della provenienza del secondo dal primo; ma se si ammette il meccanismo spiegato a pag. 2 l'obbiezione cade; per lo meno non v'è nessuna ragione per ritenere che in questi casi il grasso dei depositi debba entrare in circolazione inalterato; anzi, se si vuol stare ai risultati delle ricerche istochimiche di Ciaccio, si deve credere che ogniquale volta la cellula adiposa adulta si trovi in condizioni di esaltata funzionalità, compare, assieme ad altre modificazioni, una trasformazione più o meno estesa del grasso comune in un lipide. Usando metodi proprii, Ciaccio ha potuto riscontrare un tal fatto « *in svariate condizioni sia locali che gene-*

rali, e specialmente: nei processi infiammatori che si svolgono in vicinanza o in mezzo al tessuto adiposo; spesso nelle infezioni ed intossicazioni generali; nell'epoca dell'attività sessuale (anfibi); nel midollo osseo durante la sua attività mieloide e finalmente, con molta evidenza, nel dimagrimento, qualunque sia la causa che lo produce ».

È stato rilevato anche che le forme più gravi di lipemia si trovano nei diabetici giunti ad uno stato di deperimento così avanzato che appena si può discorrere ancora di depositi di grasso nel loro organismo; perciò sembra improbabile che la grande quantità di grasso circolante nel sangue possa derivare dai depositi del corpo, così stremati. Però, se è vero che le forme gravi si riscontrano più spesso nel diabete magro ed in uno stadio avanzato, non mancano osservazioni di lipemia diabetica grave in individui ancora ben portanti e addirittura ricchi di adipe. Tale, per es., era il caso della malata di Ebstein. Inoltre, se dalle percentuali risaliamo alle cifre assolute, vediamo che la quantità del grasso che si trova nel sangue non è poi tale da giustificare l'obiezione. In uno dei casi più gravi conosciuti, quello di Frugoni e Marchetti, si avevano 270 gr. di estratto etereo per litro, cioè 875 gr. in tutta la massa sanguigna, calcolata di litri 3500 trattandosi di un ragazzo di 13 anni. Se pensiamo all'estensione del tessuto adiposo sottocutaneo, al grasso interno ed a quello del midollo osseo, anche tenendo conto del grave dimagrimento, quella cifra non sembrerà sproporzionata; del resto si tratta, per solito, di quantità molto minori. Si deve poi ricordare che non è escluso che una parte del grasso lipoemico, specialmente il grasso comune, possa essere di origine alimentare. Finalmente bisogna considerare che dalle numerose investigazioni di Klemperer risulta che la lipemia non insorge improvvisamente; come prima si riteneva, ma si stabilisce invece per gradi; la quantità di grasso circolante cresce dunque gradatamente, sì che l'aumento potrebbe procedere, in certo modo, di pari passo col dimagrimento.

Avendo escluso tutte le precedenti vedute, Klemperer ne espone un'altra sua propria. Egli comincia dallo stabilire che nelle condizioni ordinarie circolano nel sangue lipoidi (colesterina compresa, come si è ricordato che fa Klemperer) provenienti dall'alimentazione ed altri che vengono dalla continua distruzione di vecchi elementi cellulari in seguito al normale processo di rinnovamento dei tessuti. Di tutti questi lipoidi una parte viene ripresa per la formazione delle nuove cellule e il di più si elimina con la bile e con le feci. Se si riduce al minimo la quantità di colesterina contenuta nel cibo d'un cane, si vede che anche l'eliminazione intestinale di essa diminuisce in proporzione, mentre il contenuto di colesterina dei vari organi resta normale; accanto ad un bilancio alimentare della colesterina, ne esiste dunque, per così dire, un altro interno, per cui i lipoidi ceduti al sangue come prodotti della distruzione cellulare vengono ripresi dall'organismo per la costruzione dei nuovi elementi. Nel diabetico, all'aumentata distruzione di cellule corrisponde l'aumento di colesterina nel sangue; ma per lungo tempo l'eccesso viene utilizzato per la neofornazione cellulare parimenti aumentata, e così si spiega come malgrado il prolungato sussistere della iperlipoidemia gli organi non si trovano impoveriti di

lipoidi. Nel momento in cui l'equilibrio si altera a danno della ricostruzione cellulare, anche la costanza del contenuto di lipoidi nei vari organi non sussiste più.

In conclusione, la lipoidemia, secondo Klemperer, deriverebbe dal prevalere dei processi distruttivi, nel diabetico, su quelli di riparazione, da un profondo squilibrio cioè del ricambio lipoideo.

Ma con la discussione sull'*origine* probabile del grasso lipoemico non è esaurita la questione che ci occupa. Occorre infatti, come osserva Fischer, rendersi ragione del perchè le sostanze grasse, qualunque ne sia la provenienza e la natura, si accumulino nel sangue invece di esservi trasformate, come di regola, e poi utilizzate.

È stato detto, in modo generico, che probabilmente le cellule dell'organismo non sono più capaci di utilizzare i grassi del sangue, onde si avrebbe prima un accumulo nel loro interno, quindi un arresto dell'assorbimento di nuovo grasso dal sangue. L'infiltrazione grassa universale negli organi sarebbe, secondo Fischer, l'espressione morfologica di questo disturbo funzionale, giacchè la conservata vitalità dei nuclei — com'egli l'ha riscontrata — fa escludere veri fatti degenerativi. Però quest'infiltrazione grassa universale, l'ho già ricordato, non è costante.

D'altra parte, non siamo oggi ancora in condizione di stabilire istologicamente se l'assorbimento del grasso da parte delle cellule si verifica o meno, perchè a questo assorbimento precede una trasformazione del grasso nel sangue stesso, la cui natura ci è ignota, ma che ci toglie ad ogni modo la possibilità di dimostrarlo. È vero che a Beneke ed a Wuttig sarebbe riuscito di sorprendere il passaggio di minute goccioline grassose dall'interno dei vasi nei tessuti circostanti (coll'intervento di fagociti secondo il primo, direttamente secondo l'altro), ma si tratterebbe ad ogni modo di fatti limitatissimi e che si svolgono, per giunta, intorno ad un embolo grassoso circondato di proliferazioni endoteliali; siamo dunque ben lontani dalle condizioni fisiologiche. L'opinione più diffusa è invece che la trasformazione preliminare in prodotti solubili (*idrolisi*) sia indispensabile affinché l'assorbimento si compia (Pfüger); in secondo tempo la cellula ricostituirebbe, nel suo interno, questi prodotti solubili a grasso neutro, nel caso, beninteso, che non li utilizzi subito.

Allora, la supposta mancata utilizzazione del grasso, che si trova nel sangue, da parte delle cellule dei tessuti, potrebbe dipendere, più che da una saturazione, dalla impossibilità di assimilarlo perchè non trasformato. Torniamo così al punto di partenza, ed il nucleo del problema ci si presenta così: perchè i grassi giunti nel sangue, non subiscono la ordinaria trasformazione idrolitica, ma rimangono allo stato di emulsione?

Una risposta sembra tanto più difficile a darsi, in quanto nulla o ben poco sappiamo circa il processo di lipolisi nel sangue e sulla natura dei suoi prodotti.

Nel 1896 Hanriot aveva comunicato che nel siero di sangue esiste un fermento saponificante, da lui detto *sierolipasi* per distinguerlo dalla *lipasi* pancreatica, il quale ha il potere di fissare labilmente l'acido della monobutirrina

liberando la glicerina. Dai suoi studi ulteriori risultò che l'attività della sierolipasi è intralciata dalla presenza di alcuni acidi, tra cui l'acido acetico, nonché dai prodotti stessi della saponificazione o da uno solo di essi, la cui abbondanza eventuale può anzi condurre non solo alla totale abolizione dell'attività lipasica ma persino invertirla in un potere opposto, liposintetico.

Basandosi su questi dati, Fischer pensò che la diminuzione ed eventualmente l'abolizione del potere lipolitico del sangue nel diabetico lipoemico possa dipendere sia dall'acidosi, sia da un accumulo nel sangue dei prodotti di lipolisi pel mancato loro assorbimento da parte dei tessuti, già copiosamente filtrati di grasso.

L'ipotesi di Fischer fu accettata, più recentemente, anche da Frugoni e Marchetti, per quanto fondata solo su concetti di pura analogia, giacchè siamo invero lontani dal potere identificare il processo di trasformazione che si verifica nel sangue per i grassi di varia natura che vi pervengono col chilo, con l'azione *in vitro* del siero di sangue sulla monobutirrina, un grasso, tra l'altro, estraneo all'organismo. Mentre infatti questa è una semplice saponificazione, il cui prodotto sono glicerina ed acido butirrico, quello invece conduce a prodotti di altra natura e di costituzione ancora ignota. Dopo le contestazioni di Doyon e Morel si è del resto assodato che la sierolipasi non ha alcuna azione sui grassi ordinari.

Sicchè, allo stato attuale delle conoscenze, dobbiamo limitarci a ritenere che il sangue, in condizioni ordinarie, ha indubbiamente il potere di trasformare i grassi in prodotti solubili, come già Cohnstein e Michaelis avevano stabilito; per lo meno è certo che ciò avviene nell'organismo vivente, poichè sui risultati delle prove *in vitro* si fanno ancora molte obiezioni. A che cosa però questo potere sia dovuto e quale sia la natura dei prodotti finali del processo di lipolisi, non si può ancora dire.

In tali condizioni, non è possibile controllare l'influenza che può avere l'acidosi sul processo di lipolisi; si può solo supporre una sfavorevole in base alle osservazioni cliniche.

Adler assicura infatti che « ogni lipemia va di pari passo con l'acidosi », nei diabetici; e Klemperer conferma, sulla base delle sue numerose osservazioni, che la lipemia non manca quasi mai — sebbene in grado assai vario — nei diabetici gravi acidotici. Quando manca, si tratta di forme relativamente benigne di diabete, ancora dominabili con la dietetica e con la terapia, o pure di forme in cui accanto al diabete esistono alterazioni organiche importanti (caugrena, tubercolosi polmonare, osteomielite, ecc.) alle quali può farsi risalire il grave stato generale. Inoltre, secondo Klemperer, si vede la lipemia regredire o dileguarsi dietro un congruo trattamento dell'acidosi, salvo a ritornare quando questa si ripresenta. In qualche caso tali alternative furono osservate ripetutamente nello stesso soggetto. Del resto, già Speck aveva osservato che col diminuire della lipemia le ceneri del sangue, specialmente i carbonati alcalini, aumentano notevolmente; sicchè dunque alla lipemia è legata una diminuzione dell'alcalinità del sangue.

Questi fatti hanno un'importanza indiscutibile, oltre che dal punto di vista puramente dottrinale, anche, e forse più, da quello clinico.

Klemperer pensa che si tratti di un semplice parallelismo tra i disturbi nel ricambio dei lipoidi (v. qui avanti), e quelli del ricambio delle altre sostanze. Però il fatto da lui accertato che la terapia alcalina, diretta a combattere l'acidosi, influisce favorevolmente anche sulla lipemia indurrebbe a supporre tra i due fenomeni l'esistenza di un legame più stretto.

Concludendo sul problema patogenetico: circa l'origine del grasso che si trova nel sangue, sembra probabile che i grassi neutri provengano a prevalenza dagli alimenti mentre i lipoidi e gli eteri colesterinici sono dati in massima parte dall'organismo. Quanto alla causa che attenna o abolisce il normale potere lipolitico del sangue, si può ammettere soltanto, in base all'osservazione clinica, l'esistenza di un nesso abbastanza stretto del fenomeno con l'acidosi.

Ho già avuto occasione di notare che la lipemia diabetica, specialmente nelle sue forme più gravi, è stata osservata nel diabete magro, a preferenza. Però vi sono anche casi di malati ancora ben nutriti e ricchi di pannicolo adiposo.

Per lo più si tratta di soggetti giovani.

Come causa occasionale che può dare la spinta all'insorgere — o forse piuttosto all'improvviso aggravarsi — della lipemia nel diabetico, sembra avere qualche importanza il peggioramento del regime di vita in genere. Un diabetico dimesso dall'ospedale in condizioni relativamente buone, vi ritorna, dopo un tempo talora brevissimo, in preda a sintomi gravi o al coma, cui segue rapidamente l'esito letale. Il salasso o il prelevamento di poche gocce di sangue a scopo di indagine clinica rivelano una grave lipemia; in mancanza di ciò, l'anormale composizione del sangue si scopre alla sezione.

Così la malata di Ebstein, una donna di 27 anni, fantesca, di cui già una sorella era morta per diabete, è ammessa in Clinica il 12 giugno 1897, avendo atteso alle proprie occupazioni fino al giorno prima. Presentava i sintomi di un grave diabete, con zucchero, acetone ed acido diacetico nelle urine; intensa cefalea e sonnolenza. Tutto faceva temere imminente il coma, che pertanto si riuscì a scongiurare. Dimessa in buone condizioni dopo circa due mesi di permanenza all'Ospedale, essa riprende il suo servizio. Veniva ricondotta in Clinica nell'ottobre successivo in preda al coma, che s'era iniziato il giorno avanti dopo un breve periodo di malessere; la sera stessa moriva, e alla sezione si scopre una grave lipemia.

Nel caso da me studiato, e di cui si troverà a suo luogo la storia clinica, si trattava di un giovane tredicenne, garzone fornaio, che, dimesso dall'Ospedale, dopo lunga degenza, in condizioni discrete, vi rientrava dopo soli otto giorni in preda al coma cui seguì dopo qualche ora la morte. La grave lipemia fu scoperta al tavolo anatomico.

Mi sembra interessante, a questo proposito, l'osservazione di Carrière, secondo cui la *sierolipasi* aumenta, nel sangue, col soggiorno all'Ospedale in quelle persone che nella loro vita ordinaria si assoggettano a privazioni o ad eccessi di lavoro.

Sono i casi come quelli che ho riferiti qui sopra che hanno fatto ritenere per lungo tempo che la lipemia insorga, nei diabetici gravi, quasi all'improvviso; ma sappiamo oggi, dalle già ricordate ricerche di Klemperer che invece, per solito, essa si stabilisce gradatamente. Per lungo tempo l'esistenza di questa complicazione è conciliabile con un relativo benessere, anche quando essa ha raggiunto un grado cospicuo. Come nota anche v. Noorden, si possono avere alternative di miglioramenti e ricadute che si svolgono, per solito, parallelamente allo stato d'intossicazione acida. Talvolta però la lipemia progredisce in modo fatale e raggiunge il suo grado più elevato quando appare il coma; così accade che essa si scopra spesso solo in questo stadio, in cui si ricorre volentieri al salasso. Questa coincidenza ha fatto supporre un nesso causale diretto tra la lipemia ed il coma; così Ebstein ammise l'embolia e la trombosi grassosa dei vasi cerebrali, Sanders e Hamilton, nonchè Starr, quella dei vasi polmonari, Klemperer — in un primo comunicato — la sottrazione di lipoidi dal cervello. Abbiamo visto come queste vedute non siano state generalmente confermate, e che anzi furono in parte rifiutate dai loro stessi autori. Certo si può pensare — come osservava Fischer — che una composizione così anomala del sangue possa influire sfavorevolmente sulla nutrizione normale degli elementi nervosi; ad ogni modo non si potrà parlare di una forma particolare di coma, il *coma lipoemico*, come vorrebbe Ebstein, sia perchè questo coma non differisce in nulla da quello dei diabetici che non presentano lipemia, sia anche perchè assieme alla lipemia sono presenti, durante il coma, l'acidosi e tutto quanto suol essere invocato come causa del coma medesimo.

Non si conoscono, finora, sintomi generali patognomonici della lipemia; tutto si riduce ad un *senso di debolezza generale, facile affaticamento, eccitabilità, ecc.*; fenomeni ben comuni nei diabetici anche non lipoemici. Qualeche volta si notò una imponente dispnea, che fu attribuita — forse a torto — ad embolie grasse polmonari.

In casi piuttosto rari si osservarono disturbi visivi più o meno gravi, (Fischer), disturbi che si attribuirono ad alterazioni nutritive della retina, essendosi potuto escludere ogni alterazione del cristallino. Ricorderò a questo proposito che diagnosi di lipemia è stata fatta talvolta, specialmente in questi ultimi tempi, appunto coll'esame oftalmoscopico.

Starr e Heyl riferiscono nei primi che in un caso nel quale si era già ripetutamente constatata la lipemia con l'esame del sangue, l'esame oftalmoscopico faceva notare « *un uniforme colorito di lacca chiaro del sangue nei vasi retinici; le vene e le arterie non differenziabili perchè ugualmente dilatate e di un colore rosa pallido, e finalmente una colorazione notevolmente chiara dell'intero fondo oculare* ».

Nel caso di Fischer un esame oftalmoscopico praticato 16 giorni prima dell'esito letale, perchè l'infermo si lagnava di disturbi visivi, mostrò i vasi retinici di colore biancastro. Si pensò all'aterosclerosi e solo più tardi si riconobbe la vera causa.

Questo reperto però non ha grande importanza clinica perchè dalle ricerche

di Heine è, in seguito, risultato che esso incomincia ad esser positivo solo quando la quantità di grasso nel sangue è 40-50 volte superiore alla norma.

Nelle *orine* fu riscontrato qualche volta presenza di grasso. Malgrado la scarsità e l'incostanza dei sintomi finora ricordati, la diagnosi — anche precoce — della lipemia, mediante l'esame del sangue, non presenta difficoltà, purchè si pensi a ricercarla in tutti quegli infermi nei quali l'esperienza ce ne indica possibile la comparsa.

Astraendo dai casi molto pronunciati, in cui l'aspetto macroscopico del sangue richiama subito l'attenzione, ecco come si può procedere quando il grasso è ancora relativamente scarso.

Neisser consiglia di aspirare in un tubo di vetro sottilissimo qualche goccia di sangue ottenuta dal dito; avvenuta la separazione del cruore, l'aspetto più o meno torbido del siero ne rivela l'abnorme contenuto.

Siccome però l'intorbidamento del siero può dipendere anche da altre cagioni (v. pag. 3), è forse preferibile, o per lo meno è conveniente in secondo tempo, come controllo, un esame microscopico. Nei casi poco pronunciati difficilmente si potrebbe osservare a fresco la caratteristica emulsione solubile in etere; perciò Gümprrecht allestisce vetrini per strisciamento che, essiccati all'aria si espongono ai vapori — o si immergono in una soluzione all'1% — di acido osmico. Che i minutissimi punti neri, sparsi nel preparato, siano costituiti da sostanze grasse, si può accertare immergendo nell'etere o in altro solvente dei grassi, prima dell'azione del tetrossido di osmio, una metà del vetrino essiccato; così, a preparazione compiuta, la metà che fu immersa nell'etere non presenterà, naturalmente, i punti neri corrispondenti al grasso.

Più sicuro, e perciò preferibile, sembra l'impiego dei colori di anilina elettivi per i grassi in genere, come il Sudan III, il rosso scarlato, ecc., perchè sappiamo che alcuni lipoidi non riducono l'acido osmico.

Anche nei casi più pronunciati, è meglio non fermarsi alla semplice constatazione dell'aspetto anormale del sangue; un controllo chimico o microchimico è sempre opportuno, per escludere che si tratti eventualmente di albumina, fibrina, ecc.

L'apparizione della lipemia nei diabetici ha, in genere, un significato prognostico sfavorevole, il che non può dirsi — come si rilevò altrove — della forma alcoolica. La sua quasi costante coincidenza con l'acidosi basterebbe da sola ad attribuirle un significato grave. Ma s'è visto inoltre che la possibilità di embolie grassose nei vari organi non si può escludere del tutto, e, anche astraendo da ciò, bisogna credere che una composizione così anomala del sangue non debba riuscire indifferente per la nutrizione dei tessuti.

Dopo quanto si è detto nelle pagine precedenti, pare consigliabile, specialmente se l'acidosi è in atto, di ricercare la lipemia coi metodi ora esposti, e constatata eventualmente la sua presenza, ridurre o abolire temporaneamente gli alimenti grassi e trattare energicamente l'acidosi senza attendere la comparsa di sintomi generali allarmanti.

II.

S... G..., di anni 13, garzone-fornaio, da Roma, entrò al 10° padiglione del Policlinico Umberto I l'11 luglio 1910, accusando grave debolezza generale che datava da qualche giorno. Genitori viventi e sani; non malattie pregresse.

Il padre riferisce che da parecchio tempo il giovinetto aveva fame e sete esagerate con poliuria.

Le condizioni generali erano, all'ingresso nell'Ospedale, piuttosto scadute: sensorio buono, decubito indifferente. Masse muscolari flaccide, polso ritmico, con 80 battiti al minuto e pressione regolare. Respirazione costale superiore. Temp. 36.5 Peso del corpo kg. 34.

Da un primo esame sommario delle urine risultò, il 13 luglio: quantità cmc. 4200, P.S. 1028. Albumina assente, glucosio abbondante. Nei giorni successivi la quantità delle urine andò progressivamente aumentando e raggiunse il suo massimo il 19 luglio con 7000 cmc., P.S. 1032, glucosio gr. 56 per litro.

Da quest'epoca, in seguito a congruo trattamento, la quantità dell'urina diminuisce; al 31 luglio si aveva: cmc. 3800, P.S. 1035, glucosio gr. 58 per litro.

Nel successivo mese di agosto, condizioni stazionarie; ma nei primi del settembre si presentò sonnolenza, modica cefalea, anoressia, stipsi ostinata e odore di acetone nell'alito. Nelle urine si riscontrò acetone e acido diacetico. Oltre i rimedi generali del caso, si somministrò il bicarbonato sodico, e dopo qualche giorno lo stato generale migliorò, pur rimanendo abbondanti nell'urina l'acetone e l'acido diacetico. La stessa sindrome si ripresentò dopo un altro mese di relativo benessere, più accentuata della prima volta; l'uso degli alcalini finì, nondimeno, per averne ragione.

Verso la metà di novembre apparve un lieve edema alla faccia, e nell'urina scarse quantità di albumina, senza cilindri.

Questi sintomi scomparvero verso la fine del gennaio 1911, riportando l'infermo ad uno stato soddisfacente, sebbene nelle urine persistessero abbondanti il glucosio, l'acetone e l'acido diacetico.

In tale stato, salvo lievi variazioni transitorie, l'infermo rimase fino al 26 febbraio, quando, per desiderio dei parenti e contro l'esperto parere dei sanitari, egli lasciava l'ospedale. Vi rientrava però di urgenza la sera del 4 marzo, dopo soli 8 giorni di assenza, in coma e stato algido, con addome tumido, meteorico e con lieve albuminuria. Moriva la mattina seguente senza aver più ripreso la conoscenza.

Da informazioni fornite dai famigliari risultò che l'infermo, durante la breve assenza dall'ospedale, non si era assoggettato a gravi lavori e si era alimentato di preferenza con latte.

Diagnosi clinica: diabete pancreatico; intossicazione acida; come terminale.

La *necropsia* eseguita dopo 24 ore dalla morte, diede il seguente reperto:

Cadavere di adolescente di regolare costituzione scheletrica, in istato di gravissima denutrizione, con pannicolo adiposo completamente scomparso, masse muscolari ipotrofiche; rigidità cadaverica presente; assenza di macchie ipostatiche.

La dura madre è normalmente tesa, lucida, di colorito bianco grigiastro. Alcuni vasi della pia sono iniettati da un sangue di color caffè-latte. Del resto, nell'encefalo come nel midollo non si notano alterazioni macroscopiche.

Nulla negli organi del collo.

Pleure normali, asciutte. Polmoni di colorito assai pallido, uniformemente soffici ed aereati, senza alterazioni tubercolari antiche né recenti; la superficie di taglio mostra un fine reticolato biancastro. Il cuore è lievemente ingrandito nel diametro trasversale, per la dilatazione del V. destro, le cui trabecole sono appiattite. La posizione è normale; la punta è formata dal V. sinistro. Le cavità cardiache contengono un sangue di color cioccolato e latte chiaro, con scarsi coaguli bianchi, striati di rosso. Miocardio flaccido, pallido, con assenza completa del grasso sottocardico nelle sue sedi ordinarie. Peso del cuore gr. 251. Pericardio ed endocardio normali. Aorta e rimanenti vasi per-

fettamente normali, contenenti sangue coi medesimi caratteri di quello delle cavità cardiache. Raccoltane una certa quantità (75 cmc.) in un bicchiere graduato, si formano con relativa prontezza due strati sovrapposti e nettamente distinti. Lo strato inferiore, che occupa un volume di 20 cmc., è di colore rosso-violaceo scuro; quello superiore, costituito dagli altri 55 cmc., è di colore bianco-giallastro con una lieve tendenza al rosso, di consistenza analoga a quella della panna di latte.

Peritoneo liscio; lucente. Fegato di volume normale, senza alterazioni rilevabili; cistifellea ripiena di bile tenue, di colore giallo-verdastro. Pancreas di colore assai pallido, per tutto il resto di aspetto normale. Milza di volume ordinario, senza ispessimento della capsula, con trabecole evidenti sulla sezione, polpa molle, più chiara della norma, quasi rosea; follicoli non riconoscibili. Peso gr. 163. Reni di volume ordinario, con capsule facilmente staccabili, anemici. Sulla superficie di sezione si notano, come sottili strie bianco-grigiastre, i vasi afferenti ed i vasi retti. Nella corticale, di spessore normale, si possono riconoscere, a luce incidente, i glomeruli come punticini di colore giallo-chiaro. Peso: rene sinistro gr. 157, rene destro gr. 141.

Nel canale gastro-enterico non si notano, in genere, alterazioni; lo stomaco è vuoto; lo scarso contenuto intestinale è normalmente colorato. Nel tenue, specialmente nel digiuno, i villi sono evidentemente ingrossati, più sporgenti del solito, di colore molto chiaro; particolarità che risaltano meglio osservando la mucosa sotto l'acqua. I chiliferi sono vuoti; le ghiandole mesenteriche e retro-peritoneali ed il dotto toracico sono normali.

Nulla nell'apparato genitale, nel sistema osteo-articolare e nei muscoli striati.

Il midollo delle ossa lunghe è grasso, in incipiente trasformazione gelatinosa, e in alcuni punti presenta una punteggiatura rossigna costituito da piccole macchie confluenti, a contorno poco netto, che si trovano a prevalenza nella periferia del cilindro midollare.

Diagnosi anatomica: lipemia grave; denutrizione generale notevolissima.

L'esame microscopico *a fresco* del sangue delle cavità cardiache e dei grossi vasi non fece rilevare nulla di speciale a carico degli elementi morfologici del sangue. Lo strato superiore del bicchiere graduato è costituito da una finissima emulsione, i cui globuli, per la loro estrema piccolezza, sono riconoscibili distintamente soltanto coi forti ingrandimenti: essi sono in massima parte di grandezza uniforme, solo si notano qua e là rare goccioline di grasso libero più voluminose, mai però superiori per diametro ad una emazia normale; con l'apparato polarizzatore esse danno spiccata la doppia rifrangenza. Una goccia di etere deposta sul margine del coprioggetti scioglie in pochi istanti completamente l'emulsione e le goccioline maggiori. Dal sangue della femorale, simile, per l'aspetto, a quello del cuore, si prepararono vetrini per strisciamento, dei quali alcuni vennero fissati in alcool-etere e colorati con ematossilina-cosina, altri furono esposti ai vapori osmici e colorati poi in soluzione acquosa di *bleu di metilene*.

Anche dall'esame di questi preparati non risultò nulla a carico dei componenti morfologici del sangue; in quelli esposti ai vapori osmici si notò la presenza di rare goccioline di grasso nell'interno dei leucociti.

Finalmente alcuni vetrini, dopo essiccati all'aria, si portarono nel Sudan III, per controllo alla colorazione osmica del grasso; si poté in tal modo notare che anche il plasma interposto tra i singoli granuli dell'emulsione si tinge vivacemente in rosso.

Nei giorni seguenti fu determinata anche la quantità di grasso contenuta nel sangue del bicchiere. Previo disseccamento a bagnomaria e quindi alla stufa ad 80° C, si triturerò il residuo con sabbia lavata, indi si estrasse al Soxhlet con etere anidro per 78 ore. Dopo evaporizzazione dell'etere e nuovo disseccamento, si ottennero per pesata le seguenti cifre:

Strato superiore (volume cmc. 55) estratto eterico gr. 3.78.

Strato inferiore (volume cmc. 20) estratto eterico gr. 1.11.

Totale nel sangue raccolto (volume cmc. 75) estratto eterico gr. 4,89, cioè gr. 6.5 circa % cmc.

Per le ragioni esposte altrove, ho creduto di limitarmi a questa indagine sommaria con un processo il quale, com'è noto, non estrae completamente, fino alle ultime tracce, le sostanze grasse (v. pag. 5), ma che fornisce, nondimeno, cifre sufficientemente attendibili per un semplice confronto con i dati ottenuti in modo analogo in altri casi.

Ricerche istologiche. — I vari pezzi furono divisi in 4 serie omologhe di cui le prime due, fissate rispettivamente in alcool e nella miscela osmio-cromo-acetica di Flemming, vennero incluse in paraffina. La terza serie fu fissata in formolo 10% e la quarta nel liquido di Ciaccio.

Dalla serie fissata in alcool si allestirono preparati con vari metodi di colorazione (ematossilina-eosina, v. Gieson, Weigert per le fibre elastiche, ecc.) per lo studio istologico generale.

La distribuzione nell'organismo delle sostanze grasse fu studiata, oltre che sulle sezioni dei pezzi fissati in Flemming, anche su tagli per congelazione dalla serie in Formolo, colorati con Sudan III, con Neutralrot, con Nilblausulfat, e sulle sezioni per congelazione si ricercò la doppia rifrangenza con l'apparato polarizzatore. Finalmente sui pezzi della 4ª serie si eseguì il 1º metodo di Ciaccio per i lipidi.

Dai tagli della serie fissata in alcool, colorati coi vari metodi accennati, si rileva che la colorabilità dei nuclei cellulari è ben conservata in tutti gli organi e tessuti in esame, anche in quegli elementi che presentano un'infiltrazione grassa più o meno intensa. Anche dai pezzi in Flemming si ebbero buone colorazioni nucleari con la safranina, ed altrettanto dai tagli a congelazione del materiale in formolo. Invece nei pezzi fortemente cromizzati secondo Ciaccio la colorazione dei nuclei riuscì, in genere, alquanto più stentata, probabilmente a causa appunto della cromizzazione prolungata. Ritengo pertanto di poter affermare che, in generale, non si riscontrano nel nostro caso alterazioni dei nuclei tali da costituire indizio di veri fatti degenerativi.

Sistema cardio-vascolare. — Nel cuore non si sono riscontrate alterazioni di alcun genere; manca, soprattutto, nei numerosi preparati provenienti da vari punti dell'organo, ogni traccia di una infiltrazione grassa della fibra muscolare.

Altrettanto dicasi dei vasi sanguigni in generale, nelle cui pareti non si riscontrano mai tracce di grasso; un fatto questo che merita di esser rilevato appunto pel suo carattere negativo, di fronte alla enorme quantità di sostanze grasse che si trovano nel lume vasale.

Nei tagli a congelazione il Sudan infatti mette in evidenza completamente la rete capillare dei vari organi; sembra di avere dinanzi un pezzo *ben iniettato*, come ebbe a dire Fischer il quale da ciò ebbe l'idea di un suo metodo particolare d'iniezione, in cui viene usato, come massa, del latte. In molti punti poi, e specialmente nei vasi più sottili e nei capillari, la *massa d'iniezione* (se è lecito seguitare nella somiglianza), è così densa ed unita da risvegliare l'idea di veri cilindri grassosi omogenei; neanche i maggiori ingrandimenti rivelano in questi *cilindri* una struttura granulosa.

Nelle sezioni dei pezzi fissati nella miscela di Flemming i risultati della colorazione del grasso sono notevolmente diversi. Non più l'intera rete vascolare, come col Sudan, ma soltanto dei tratti, più o meno estesi, di singoli vasi sono posti in evidenza dal loro contenuto annerito; i capillari, anzi, sono nettamente disegnati solo eccezionalmente, ma per lo più non mostrano che qualche rara e minuta gocciolina annerita. Delle sezioni trasversali dei vasi di maggiore calibro, alcune mostrano il contenuto abbastanza intensamente annerito, altre lo presentano appena grigio, altre infine non contengono che una massa ancor più chiara, spesso tendente al gialletto. Queste varie tonalità si possono anzi osservare, l'una accanto all'altra, anche nel lume di uno stesso vaso, specialmente dove la sezione cadde più o meno obliqua.

In sostanza, la colorazione del grasso endovasale con l'acido osmico è assai meno estesa ed uniforme che non col Sudan III, il che costituisce già una prova della prevalenza dei lipoidi e degli eteri colesterinici nella composizione del grasso stesso. Tal fatto viene del resto confermato dal controllo del Nilblau e del Neutralrot. Quest'ultimo dà infatti colorazione rosso viva del contenuto vasale, il primo una bleu intensa che diviene leggermente rossigna col passaggio, per qualche minuto, in alcool assoluto.

Il metodo di Ciaccio, poi, fornisce delle colorazioni del grasso endovasale che per intensità ed estensione nulla hanno da invidiare a quelle che la stessa sostanza colorante, il Sudan, dava nei tagli a congelazione. Però in questi preparati la costituzione della massa colorata dal Sudan è sempre finemente granulosa; in nessun luogo si notano quelle formazioni massive che nei preparati per congelazione simulavano dei cilindri grassosi. Ciò si deve, a mio credere, al fatto che in questi preparati mancano tutti i componenti asportati dai solventi. D'altra parte si osserva che non esistono dei vacuoli definiti i quali stiano a rappresentare i grassi ordinari disciolti; il che mentre conferma la relativa scarsità dei grassi comuni, dimostra pure che questi, in quanto esistono, debbono trovarsi intimamente mescolati coi lipoidi e con la colesterina.

Completamente negativo è risultato anche l'esame istologico del *polmone*, della *tiroide*, del *cervello*, della *milza* (1) e dei *muscoli* lisci e striati. L'enorme quantità di grasso contenuta nei rispettivi vasi sanguigni contrasta singular-

(1) Nulla, in particolare, del reperto speciale segnalato da Schilltze (Verh. d. D. path. Ges., 15 Tag.) nei lipoemici diabetici e da Anitschkow nella milza di animali con colesterinemia sperimentale (Ziegl. Beitr., 1913).

mente con la mancanza di qualsiasi traccia d'infiltrazione grassa, sia degli elementi nobili dei suddetti organi, sia del loro tessuto di sostegno.

Nella *capsula surrenale*, il Sudan III pone in evidenza notevoli quantità di sostanze grasse nella zona glomerulosa e nella reticolare della corticale, molto meno nella fasciculata: la sostanza midollare, tolti i vasi, ne è quasi priva. Il metodo di Ciaccio dimostra che il grasso corticale è costituito in massima parte da sostanze lipoidi, fatto confermato dai controlli con Nilblau e Neutralrot. La luce polarizzata rivela invece una prevalenza di grassi anisotropi nella zona fasciculata.

Negli epitelii del lobo glandolare dell'*ipofisi* si rileva una discreta infiltrazione di grasso comune, in forma di minute goccioline. In tutto il resto la glandola è normale.

Intestino. — La struttura istologica dei vari strati della parete intestinale (digiuno) appare normale nei comuni preparati.

Nelle sezioni per congelazione, il Sudan pone, come di regola, in evidenza tutto il sistema vascolare della parete fino ai capillari. Nella mucosa, alla base dei villi, tutt'intorno alle sezioni trasversali od oblique delle cripte, i capillari sanguigni formano un elegante reticolato che include le cripte medesime nelle sue maglie; da queste si dipartono numerosi rami che si elevano verticalmente nel villo soprastante e decorrono per lo più parallele al suo asse longitudinale, con scarse anastomosi, fin presso all'apice del villo stesso; quest'ultimo appare infarcito di grosse gocce adipose sparse nel tessuto proprio.

Gli epitelii contengono minute e scarse goccioline di grasso, più copiose verso la base della cellula. In qualche punto si può notare, in mezzo ai fasci verticali di capillari sanguigni ora descritti, un vaso notevolmente più grosso che decorre pure longitudinalmente nel villo ed è ripieno di gocce grassose di varia grandezza, ben distinte l'una dall'altra.

Finalmente si notano nella mucosa, subito al disopra della *muscularis mucosae*, scarsi follicoli linfatici che contengono, sparse nel loro interno, delle minute goccioline adipose più o meno confluenti.

Anche nella sottomucosa e nelle tonache muscolari s'incontrano numerosi vasi il cui contenuto in grasso ha quasi sempre l'aspetto granulare.

Nei preparati col metodo di Ciaccio si osserva che mentre il grasso contenuto nella maggior parte dei vasi serba il già descritto contegno del grasso endovasale, rimane cioè per la maggior parte nelle sezioni e viene posto in evidenza dal Sudan III, quello invece che, in forma di grosse gocce, occupa gli apici dei villi, e l'altro contenuto negli epitelii e nei follicoli, viene sciolto quasi interamente dai solventi; non rimangono di esso che poche gocce minute, colorate dal Sudan. È chiaro dunque che quest'ultimo grasso dev'essere di composizione diversa da quello dei vasi sanguigni; perlomeno è molto più povero di lipoidi e più ricco di grassi neutri, come appare anche dalle colorazioni specifiche del Nilblau e del Neutralrot sulle sezioni per congelazione.

Tutto ciò mi induce, pertanto, a ritenere questo grasso di origine alimentare.

Fegato. — Le cellule epatiche si presentano, nei preparati dei pezzi fissati in alcool, normali per grandezza, forma e disposizione; il loro protoplasma è ben colorato ma presenta evidenti e numerosi vacuoli chiari, in genere molto minuti, che certamente erano occupati da grasso che fu sciolto dai solventi; essi sono sparsi uniformemente nella cellula e distribuiti ugualmente negli elementi di tutto l'acino, tanto alla periferia quanto nel centro; ricordano, insomma, il noto quadro della comune infiltrazione grassa. I nuclei sono, in grandissima maggioranza, di aspetto e colorabilità normale; un numero limitato di essi però è in preda a vacuolizzazione di vario grado che solo in pochi raggiunge i caratteri di una completa trasformazione vescicolare.

I capillari fra le trabecole epatiche non sembrano dilatati nè ristretti; le loro pareti non presentano alterazioni apprezzabili. Lo stesso dicasi dei vasi maggiori e dei canali biliari.

Il connettivo degli spazi triangolari sembra leggermente ispessito, ma non presenta tracce d'infiltrazioni cellulari recenti. Con la colorazione di van Gieson, nelle sezioni provenienti dai pezzi cromizzati (Flemming, liquido di Ciaccio), si pongono qua e là in evidenza, in modo del tutto insolito, le Gitterfasern di v. Kuppfer nell'interno del lobulo epatico. Sono colorate dalla fuxina a prevalenza le *fibres radiali* (Oppel), cioè quelle — più spesse — che si dipartono specialmente dal contorno della vena centrale (Herxheimer) dirigendosi, lungo i capillari sanguigni, verso la periferia dell'acino.

Tale colorazione non si verifica punto nelle sezioni dei pezzi fissati direttamente in alcool, nè in quelle a congelazione. Un'osservazione analoga fu già fatta da Fischer nel suo caso, e specialmente su pezzi fissati in sublimato-acido picrico. Sebbene anche in quel caso risaltassero a prevalenza le fibre radiali, dalle figure annesse al lavoro sembra che i risultati siano stati notevolmente più uniformi ed estesi dei miei. È poi degno di esser ricordato che Fischer, esaminando altri preparati di fegato della sua collezione, abbia riscontrata la insolita colorazione col van Gieson, sebbene non così completa e perciò forse non rilevata prima, in tre altri fegati appartenenti a diabetici, pei quali non risultava esser esistita lipemia.

Nei miei preparati ho potuto notare che l'acido osmico ostacola questa particolare colorazione, perchè nei pezzi provenienti dal liquido di Flemming essa è sempre meno pronunciata, e spesso manca del tutto nei punti in cui l'acido osmico è penetrato meglio. Invece nelle sezioni semplicemente cromizzate secondo Ciaccio ed in altre, appositamente da me allestite, per controllo, da pezzi provenienti dal formolo e tenuti, dopo abbondante lavaggio, in una soluzione di acido cromico al 0.25 % per alcuni giorni, la colorazione delle Gitterfasern col liquido di van Gieson appare più uniforme nella intera sezione, sebbene sempre limitata alle fibre più spesse ed a poche di quelle più delicate.

Sulla cagione probabile di questa speciale colorabilità delle Gitterfasern nel fegato dei diabetici Fischer si tenne riservato.

Secondo Rössle, in linea generale, la possibilità di colorare le Gitterfasern coi metodi comuni deve interpretarsi come effetto di una metaplasia di queste

fibrille in connettivo collagene. Però esse, secondo Ebner, sarebbero tali già in condizioni normali, sì che la ragione per cui d'ordinario non sono poste in evidenza coi comuni metodi di colorazione risiederebbe unicamente nella loro abituale sottigliezza. Infatti Schmidt, Herxheimer e Barbacci hanno riscontrato l'aumento di spessore — ed anche di numero — delle Gitterfasern in quelle affezioni epatiche le quali si accompagnano ad un aumento generale del connettivo nell'organo. Quanto al fegato dei diabetici, Rössle assicura che l'ispessimento e la metaplasia delle Gitterfasern (v. sopra) costituiscono in esso un reperto quasi costante, il che è confermato da Herxheimer e da Hübschmann. Nel mio caso non ho potuto persuadermi dell'esistenza di un aumento di numero; preparati allestiti col metodo di Bielschowsky, che fu quello generalmente usato anche dai predetti autori, dopo che Maresch lo preconizzò per questa speciale ricerca, mi hanno fornito risultati non dissimili da quelli ottenuti contemporaneamente da fegati di altra provenienza e relativamente normali. Tutt'al più posso affermare che le fibre radiali, nel fegato in esame, sono un po' più spesse dell'ordinario.

Ad ogni modo, in base ai miei risultati ed a quelli di Fischer mi sembra lecito osservare che se l'anomala colorabilità col metodo di van Gieson dipendesse, nei fegati diabetici, da una metaplasia delle fibrille in connettivo collagene, con o senza aumento di spessore e di numero, non si comprenderebbe perchè essa, tanto nel mio caso quanto in quello di Fischer, sia mancata nei pezzi fissati in alcool. D'altra parte il fatto che la colorabilità in questione si è presentata, nel mio caso, *solo nei pezzi cromizzati*, obbliga a pensare logicamente che l'acido cromico non sia estraneo al fenomeno. In che cosa possa consistere l'azione di questa sostanza nel caso speciale sembra per ora impossibile dire, per quanto venga naturalmente l'idea di ravvicinare le sue note proprietà fissatrici dei lipoidi con la grande quantità in cui i lipoidi stessi qui si trovano nei capillari e col fatto che le fibre (Gitterfasern) che meglio si colorano sono appunto quelle che decorrono nella immediata vicinanza dei vasi sanguigni. Ma detto ciò, non è certo lecito inoltrarsi in ipotesi che abbisognerebbero di molti controlli; chè anzi la questione appare ancor più complessa se ricordiamo che i risultati analoghi di Fischer si riferiscono principalmente a pezzi, non cromizzati, ma fissati in sublimato-acido picrico. Per mancanza di materiale opportunamente fissato non ho potuto vedere se anche nel mio caso, con la detta fissazione, si otteneva la colorazione. Sta ad ogni modo il fatto che in fegati di altri individui non diabetici nè lipoemici, dopo la cromizzazione non mi è riuscito mai di colorare le Gitterfasern col metodo di van Gieson.

Venendo alla distribuzione delle sostanze grasse, troviamo che i preparati per congelazione colorati col Sudan dimostrano le cellule epatiche ricche di grasso il quale assume due aspetti diversi: innanzitutto il protoplasma cellulare, anche dopo il passaggio per l'alcool a 50°, rimane colorato molto intensamente ed uniformemente; in secondo luogo nel suo interno si vedono numerose e piccole gocce sparse in tutta la cellula, le quali corrispondono evidentemente ai vacuoli chiari che si vedevano nelle sezioni dei pezzi fissati in alcool.

Col metodo di Ciaccio si osserva che mentre il protoplasma conserva la capacità di colorarsi interamente col Sudan, le gocce sopraccennate rimangono in massima parte solubili, sì che al loro posto si vedono dei vacuoli chiari; solo alcune di esse, tra le più minute, rimangono in sito e si colorano ancora col Sudan; esse sono spesso raggruppate intorno ad un vacuolo indicante il posto dove si trovava la goccia maggiore. La colorazione con Nilblau dimostra le piccole gocce tinte in bleu intenso, mentre le più grandi si tingono metacromaticamente in rosso-violaceo. Col Neutralrot queste ultime sono rosso-giallette, mentre le più piccole si tingono in rosso vivo. L'apparecchio polarizzatore rileva in questi elementi una spiccata doppia refrangenza. Si è indotti pertanto ad ammettere che mentre il protoplasma cellulare è fortemente imbevuto di sostanze lipoidi, le gocce di grasso più voluminose che si trovano in mezzo ad esso risultano per la massima parte di comuni grassi neutri e di colesterina.

Nei restanti elementi dell'organo non si riscontrano, in genere, infiltrazioni di grasso; completamente prive ne sono l'epitelio e le pareti dei dotti biliari, come pure il connettivo degli spazi triangolari. Invece una cospicua infiltrazione, sotto forma di goccioline grassose ben distinte e di varia grandezza, si osserva nelle cellule stellate di v. Kupffer, un reperto che notoriamente è di regola nel diabete in genere e nella lipemia in ispecie (Rössle). Questo grasso è anisotropo e presenta i medesimi caratteri tintoriali di quello descritto nelle cellule epatiche.

Nei pezzi esposti all'azione dell'acido cromatico però questo grasso delle cellule stellate si comporta in modo tutto speciale. Infatti, mentre nei preparati dei pezzi fissati in alcool ed in quelli a congelazione non si osserva mai, nell'interno di queste cellule, neppure una traccia di pigmento qualsiasi, nelle sezioni cromizzate (Flemming, Ciaccio) vi si riscontra una quantità di granuli minuti bruno-nerastri, insolubili in alcool, in xilolo e solfuro di carbonio; intorno ad essi il protoplasma presenta dei vacuoli chiari, che solo in minima parte prendono, col successivo passaggio nel Sudan, una lieve tinta giallastra. La reazione del ferro è negativa, per questi granuli; del resto la loro assoluta mancanza nei tagli a congelazione ed in quelli dei pezzi fissati in alcool rende perlomeno assai verosimile che essi siano il prodotto di un'azione chimica esercitata dall'acido cromatico sul grasso delle cellule stellate. Se ammettiamo ciò -- nè pare possibile darsi altra spiegazione del fenomeno -- bisogna riconoscere che questo grasso è in parte di natura diversa da quello della cellula epatica e dall'altro contenuto nel sangue, i quali mai hanno dato luogo alla formazione di simili granuli nei pezzi cromizzati. Senza entrare a discutere della probabile costituzione chimica del grasso delle cellule stellate nel nostro caso, mi sembra qui opportuno di ricordare che dalle esperienze di Ciaccio risulta che sottoponendo l'acido oleico, l'oleina o l'olio di oliva all'azione del Bicromato di potassio al 5%, si formano, tra l'altro, dei granuli o forme cristalline di colorito giallo-bruno, insolubili nei solventi e che non si colorano col Sudan; mentre d'altra parte sembra assodato che il grasso che si riscontra nelle cellule stellate in vari processi patologici -- il diabete compreso -- solo eccezionalis-

simamente può esser costituito da eteri di colesterina, come ha rilevato Kawamura.

Riguardo al contenuto dei vasi sanguigni rimando, per non ripetermi, alla descrizione generale. Mi sembra nondimeno utile di rilevare che non si constataano differenze apprezzabili nella intensità di colorazione, nello stato di aggregazione o nel modo di comportarsi coi metodi speciali di colorazione tra il grasso contenuto nella vena Porta e quello dell'arteria epatica e delle vene centrali.

Pancreas. — L'epitelio degli acini pancreatici sembra in preda a profonde alterazioni, a giudicarne dal suo contegno di fronte alle sostanze coloranti. Il protoplasma assume intensamente l'ematosilina e la ritiene anche dopo il trattamento delle sezioni con alcool acido; non si scorge traccia dei nuclei. Si direbbe che qui sia avvenuta una carioliolisi generale; ma quanta parte possa in ciò spettare a processi regressivi svoltisi già in vita, e quanta invece alle alterazioni cadaveriche le quali, com'è noto, sogliono iniziarsi in quest'organo molto presto, mi sembra impossibile stabilire.

Indipendentemente dallo stato di conservazione dei singoli elementi cellulari, rimane a notare una straordinaria scarsezza delle isole di Langerhans, che è stata costantemente riscontrata nelle numerose sezioni allestite da pezzi provenienti da ogni parte della glandola. Nelle scarse isole vascolari ancora esistenti non si notano poi alterazioni tali che possano portar lume sulla supposta scomparsa delle altre. È nota la importanza che si è voluto assegnare al contegno delle isole di Langerhans nel diabete; ma limitandomi a ciò che ha maggiore analogia col caso in esame, credo opportuno ricordare l'opinione di Karakasheff, secondo cui la scomparsa o la diminuzione del numero degli isolotti, osservata piuttosto di frequente, dovrebbe spiegarsi con la graduale trasformazione delle isole stesse in nuovi acini pancreatici; trasformazione che si svolgerebbe in guisa del tutto analoga a quella che si osserva durante lo sviluppo (Pearce e Küster), e sarebbe quindi nient'altro che un fenomeno compensatorio provocato dalle alterazioni regressive degli epitelii adulti dovute al diabete. Karakasheff ha potuto dimostrare questa trasformazione in undici casi; nel mio però non è stato possibile ottenere preparati persuasivi in questo senso, forse a causa delle profonde alterazioni già accennate.

La colorazione col Sudan III rivela abbondanti le sostanze grasse negli epitelii degli acini, ed anche qui sotto due forme: come imbibizione omogenea del protoplasma e come goccioline distinte, piuttosto numerose e di grandezza variabile sparse irregolarmente nell'interno della cellula, il cui nucleo rimane però sempre invisibile. Tale infiltrazione non si era rilevata nei preparati dai pezzi fissati in alcool, probabilmente a causa della intensa colorazione assunta dall'intero corpo cellulare con l'ematosilina. Coi metodi di colorazione speciale si può stabilire che tutto questo grasso, vale a dire tanto quello diffuso uniformemente nel protoplasma quanto l'altro raccolto in goccioline, risulta in prevalenza di lipoidi.

Gli altri elementi cellulari del pancreas contengono anch'essi lipoidi, in

quantità relativamente scarsa, sotto forma di imbibizione diffusa del rispettivo protoplasma.

Nulla si rileva a carico del connettivo, il quale contiene qua e là qualche scarsa cellula adiposa contenente una grossa goccia di grasso comune.

Renè. — Nei tubuli contorti le cellule epiteliali sono leggermente rigonfie, con nuclei sempre ben colorabili. Alla loro base, nei preparati dai pezzi fissati in alcool si notano numerosi vacuoli chiari rappresentanti goccioline di grasso disciolte, come lo provano le sezioni a congelazione colorate col Sudan e quelle dei pezzi osmizzati. I metodi speciali di colorazione dimostrano che tali goccioline sono di grasso comune.

Le capsule di Bowmann, le anse di Henle ed i tubi retti non contengono grasso nei rispettivi epiteli, nè libero nel loro lume. Nelle anse di Henle si riscontra molto diffusa la cosiddetta lesione di Armani-Ehrlich; in lunghi tratti, specie delle branche discendenti, le cellule epiteliali hanno il caratteristico aspetto vitreo; il loro protoplasma non prende alcun colore, mentre i nuclei si colorano intensamente. I contorni cellulari si riconoscono però ugualmente, specie a luce obliqua, come linee opache limitanti due cellule vicine che rimangono bene individualizzate dal rispettivo nucleo. La reazione pel glicogene con la gomma jodata riesce positiva.

Nessuna alterazione del connettivo interstiziale e delle pareti dei tubuli. Parimente i glomeruli di Malpighi, come il restante sistema vascolare, non presentano nulla di anormale, se si eccettui il caratteristico contenuto.

Midollo delle ossa lunghe. — Come risulta dal verbale di autopsia, il midollo delle ossa lunghe, pur conservando in genere l'aspetto macroscopico ordinario del midollo grasso, solo un po' trasparente e con lieve tendenza al grigio, richiamò l'attenzione specialmente per la presenza di una punteggiatura confluyente, disposta irregolarmente a chiazze di varia estensione e risultante da tante piccole macchie ravvicinate, mai superiori ad un grano di miglio, con contorno poco netto, di colorito rossigno o rugginoso; le dette macchie erano ben visibili alla periferia del cilindro midollare, alcune più, altre meno prossime alla superficie esterna; nella parte centrale del midollo esse mancavano, per lo più, completamente.

All'esame microscopico delle sezioni trasversali di pezzi di midollo fissati in alcool, colorate con ematossilina-eosina, risalta innanzitutto la diversità di aspetto che offre, nei vari punti di una medesima sezione, l'impalcatura connettiva in cui le cellule adipose proprie sono — per così dire — incastonate. Solo in rari e limitati punti questo stroma si mostra nel suo aspetto ordinario, costituendo sottili tramezzi di sostanza fibrillare, sparsa di scarsi nuclei allungati; per lo più invece esso si presenta notevolmente aumentato, sì che le cellule adipose vengono a trovarsi, per questo fatto, allontanate l'una dall'altra; inoltre la sua costituzione istologica non è uniforme nei diversi punti: nella parte centrale del cilindro midollare, ed in alcuni punti anche della periferia, esso risulta in gran parte di una sostanza omogenea o finemente granulosa, percorsa da rare fibrille connettive e contenente pochi nuclei roton-

deggianti od ovalari, intorno a cui eccezionalmente si individualizza una forma cellulare definita. Si ha qui, insomma, l'aspetto del midollo gelatinoso. Da queste zone si passa poi gradatamente verso altre, poste specialmente nella periferia del midollo, dove lo stroma è sempre più ricco di elementi cellulari di forma e natura varie; si giunge così a punti in cui tutto lo spazio interposto tra le grandi cellule adipose è occupato dai suddetti elementi, tra i quali non rimane quasi più traccia del connettivo fondamentale. Quanto alla natura degli elementi stessi, riesce generalmente facile di riconoscere tra essi dei linfociti grandi e piccoli; vi sono poi, piuttosto scarse, cellule midollari a grosso nucleo, qualcuna delle quali con granulazioni eosinofile, ed infine emasie più o meno numerose, tra cui non sono rare le forme nucleate (*normoblasti*) Scarsi i leucociti a nucleo polimorfo.

Ma oltre a tutti questi elementi del midollo rosso normale, i quali dimostrano evidentemente una graduale trasformazione del midollo grasso in midollo funzionante, si osservano ancora, frammiste ad essi, altre numerose e grosse cellule, di forma per lo più ovale, a contorno netto, diametro variabile tra 15 e 20 micromillimetri, con protoplasma dall'aspetto spongioso e nucleo relativamente piccolo, talvolta centrale ma per lo più spostato verso la periferia e sempre ben colorato. Queste cellule si trovano tanto isolate quanto disposte a cumuli, presentandosi sempre più numerose a misura che dalle zone di midollo gelatinoso si passa in quelle dove la trasformazione in midollo funzionante è più avanzata. Per i caratteri già descritti e per altri che risultano all'esame con altri metodi istologici (v. qui appresso), i detti elementi cellulari non sembra che possano identificarsi coi mielociti nè con altre cellule normali del midollo, senza voler escludere d'altronde che essi ne possano derivare.

Venendo alle cellule adipose proprie del midollo, ho già notato che la loro disposizione e distribuzione si modifica a seconda del maggiore o minore sviluppo dello stroma interposto. La loro forma è, come di regola, più o meno uniformemente rotondeggiante, mentre la grandezza varia in modo notevole, oscillando tra un minimo di appena 10 micr. ed un massimo che raggiunge e supera i 50 micr. di diametro. Le cellule più grandi prevalgono nelle zone di midollo grasso normale, mentre in quelle gelatinose e nelle altre in trasformazione avanzata si notano, sempre più numerose, cellule dal diametro più o meno ridotto. Inoltre, mentre nelle prime zone (midollo normale) quasi tutte le cellule adipose si presentano — in questi preparati — sotto forma di spazi perfettamente chiari, con un nucleo allungato, ricco di cromatina e costantemente ricacciato, quasi schiacciato contro la parete cellulare, con scarsissima o nessuna traccia di protoplasma circostante al nucleo stesso, nella zona gelatinosa si osservano, oltre a cellule in tutto simili alle precedenti, altre cellule adipose che se ne distinguono a prima vista perchè fornite di un contorno molto meno netto; queste presentano poi un contenuto finemente granuloso, disposto a guisa di alone alla periferia e che si colora con l'eosina più intensamente nella parte vicina alla membrana cellulare, dove esso è forse più abbondante e più addensato, mentre verso il centro della cellula va assumendo una colorazione sempre

più sbiadita. Spesso questo alone, costituito evidentemente da sostanze proteiche, si presenta con una struttura spongiosa, vacuolare, anzichè uniformemente granulosa. La parte centrale della cellula, circoscritta dal margine interno del suddetto alone, rimane in ogni caso del tutto chiaro. Finalmente è da notare che in queste cellule il nucleo è relativamente grande, talvolta vescicoloso, mai addossato alla periferia della cellula, per quanto pur sempre eccentrico, per lo più immerso nell'alone proteico ora descritto; esso presenta spesso nel suo interno un vacuolo chiaro, da ricordare il *nucleo traforato* (Lochkern) descritto da Sack appunto nella cellula adiposa.

Eccezion fatta per questo ultimo particolare del nucleo, che secondo Rabl è proprio di cellule adipose ben sviluppate e normali, tutti gli altri caratteri fin qui descritti corrispondono a quelli ben noti della cosiddetta *atrofia semplice e sierosa* della cellula adiposa, processi che secondo Ciaccio vengono impropriamente designati con l'appellativo di *atrofie* perchè corrisponderebbero invece ad uno stadio di accentuata funzionalità della cellula stessa. Sia comunque, nel nostro midollo osserviamo che procedendo verso le zone in cui la trasformazione del midollo grasso in midollo funzionante è più avanzata, le suddette cellule adipose, che distinguerò anch'io col nome di cellule atrofiche, subiscono ulteriori modificazioni. La loro forma diviene più irregolare, lo spazio chiaro al loro centro (che corrisponde evidentemente al grasso ancora esistente nella cellula), si rimpicciolisce, il grosso nucleo scompare mentre nell'interno della cellula, in mezzo alla sostanza granulosa o vacuolare già descritta, appaiono piccole cellule ben distinte, a nucleo rotondo e scarso protoplasma, simili a piccoli linfociti. Anche questo stadio risponde abbastanza esattamente alla terza forma conosciuta di *atrofia* della cellula adiposa, denominata da Flemming *atrofia proliferativa* (*Wucheratrophie*), un'espressione che racchiude in sé due concetti alquanto contraddittori, ma che forse appunto perciò viene ad appoggiare, in certa guisa, l'opinione soprariocordata circa il vero significato delle cosiddette atrofie della cellula adiposa in genere.

Finalmente nelle zone dove la trasformazione in midollo funzionante è più progredita noi riconosciamo che al posto delle cellule adipose atrofiche esistono dei grandi spazi irregolari occupati, oltre che da piccole cellule di aspetto simili alle linfoidi, anche da emazie, ematoblasti, mielociti e dalle grosse cellule mononucleate a protoplasma spongioso che ho descritte per ultime tra gli elementi cellulari dello stroma connettivo. Tutti questi elementi — è bene notarlo ancora una volta — si trovano anche in mezzo allo stroma stesso, cioè fuori dei detti spazi che corrispondono alle cellule adipose trasformate; spazi i quali del resto seguitano ad avere contorni poco netti, sebbene in qualche punto si possano distinguere, su quelle che sembrano le loro pareti, dei nuclei allungati, disposti col maggior asse parallelo alle pareti stesse, da far pensare all'esistenza di cellule endoteliali rivestenti gli spazi medesimi.

Tali spazi sono stati ritenuti come lacune venose neoformate, costituenti una specie di sistema diverticolare della circolazione sanguigna del midollo. La loro formazione è connessa col processo di trasformazione del midollo grasso in midollo funzionante (Bignami).

È notevole, nel nostro caso, che mentre l'aspetto macroscopico del midollo permetteva appena di supporre un accenno, un tentativo di reazione ematoblastica, l'esame microscopico l'ha poi riscontrata in una misura maggiore di quella che era lecito attendersi.

Passando allo studio delle sostanze grasse, dirò che nelle sezioni per congelazione, trattate col Sudan III e con l'ematossilina, risulta ancor più evidente la grande differenza di volume tra le singole cellule adipose, o meglio, tra le gocce di grasso in esse contenute. Mentre molte cellule, specialmente nelle zone normali, sono completamente ripiene da un'unica grossa goccia di color rosso brillante, in numerose altre, che si riscontrano nelle zone in via di trasformazione, si vede, attorno al grasso, uno spazio più o meno ampio rimasto chiaro o leggermente colorato dall'ematossilina: in poche la sfera di grasso è suddivisa in due o più sferule minori, ed ivi la zona chiara circostante è più estesa. In generale, le sfere adipose conservano un contorno uniformemente tondeggiante.

Tra le varie specie di elementi cellulari già descritte, risaltano qui in modo particolare le grosse cellule mononucleate che nei preparati provenienti dai pezzi fissati in alcool si presentavano con protoplasma spongioso. Esse si mostrano ora cariche di granulazioni grasse piuttosto grossolane, corrispondenti alle areole chiare dei preparati all'ematossilina-eosina, e che ricevono dal Sudan una colorazione rosso-giallastra, ben distinta da quella rossigna del grasso massiccio delle cellule adipose proprie del midollo. Anche qui esse risultano particolarmente numerose nelle zone in trasformazione più avanzata; si vedono isolate o riunite in gruppi o in veri mucchi, sia in mezzo alla sostanza gelatinosa dello stroma, sia nell'interno di quegli spazi neofornati che furono definiti per lacune venose: alcune aderiscono immediatamente al contorno delle cellule adipose proprie, altre sono addossate alla parete dei vasi sanguigni, altre infine non contraggono speciali rapporti di vicinanza, restando distribuite come a caso ed immerse nella sostanza omogenea dello stroma gelatinoso. Il grasso di queste cellule dà spiccata la doppia rifrangenza.

Nei vasi a pareti sottili e nelle vene in genere si osservano spesso, in mezzo all'emulsione lipoemica caratteristica, delle forme globose, isolate o ravvicinate tra loro, a contorno regolare, della grandezza di un grosso leucocita, le quali sono costantemente prive di nucleo e non presentano una membrana cellulare evidente; il loro interno rimane perfettamente incolore in modo da risaltarne l'aspetto di semplici vacuoli chiari rotondeggianti in mezzo alla massa grassosa colorata dal Sudan; però è notevole che le dette forme siano di grandezza press'a poco costante e sempre ben distinte l'una dall'altra anche quando sono intimamente ravvicinate. Esse infine non si riscontrano mai nei vasi arteriosi del midollo.

I preparati col 1° metodo di Ciaccio ci dimostrano che il grasso delle cellule a granulazioni adipose è costituito da sostanze lipoidi. Nelle cellule adipose proprie del midollo si osserva poi che la gocciola di grasso è trasformata quasi costantemente in un anello, tinto in rosso-arancione dal Sudan, il quale

porta al suo centro uno spazio più o meno ampio, rotondeggiante, perfettamente scolorato. Tanto il contorno esterno quanto il margine interno dell'anello in questione sono per lo più leggermente sinuosi. Si riscontrano poi anche delle figure piene, cioè colorate fino al centro dal Sudan senza alcun campo chiaro nel loro interno.

Bisogna pertanto concludere che la composizione della goccia adiposa nella cellula grassa di questo midollo non è uniforme come in condizioni normali; l'anello periferico rosso-arancione è costituito da lipoidi, mentre il centro rimane di grasso comune. La sfera adiposa va dunque incontro ad una graduale trasformazione lipoidica che procede dalla periferia al centro, e la presenza di *dischi pieni* in mezzo al maggior numero di goccioline trasformate in anelli si può spiegare sia con l'ammettere che nei primi la suddetta trasformazione è già avvenuta completamente fino al centro, sia immaginando che i *dischi pieni* rappresentino dei tagli tangenziali che non hanno interessato il nucleo centrale della sfera adiposa, ancora costituito da grasso solubile.

Anche nei preparati allestiti coi metodi di Ciaccio si osservano nell'interno dei vasi venosi, in mezzo alla massa colorata dal Sudan le forme globose incolori di cui ho parlato a proposito dei tagli per congelazione. Data la costante mancanza di nucleo, si è indotti a chiedersi se non si tratti qui di spazi vuoti, di vacuoli formati spontaneamente in mezzo all'emulsione lipoemica, forse per opera di speciali condizioni di pressione, proprie ai vasi del midollo; infatti tali formazioni non si riscontrano mai in nessun altro organo o tessuto esaminato, e il fatto stesso di riscontrarle, nel midollo, così nei pezzi fissati in vario modo come nei preparati a congelazione rende poco probabile che essi si debbano alla tecnica; ma impressiona, come ho già rilevato, la costanza del loro volume ed il fatto che esse rimangono sempre ben distinte l'una dall'altra, anche quando si trovano a contatto immediato. Quanto alla loro assenza nei vasi arteriosi dello stesso midollo, essa potrebbe spiegarsi ugualmente con le diverse condizioni di pressione, ma avvalorata anch'essa l'altra idea, che viene spontanea, e cioè queste forme rappresentino invece delle cellule, profondamente degenerate, forse gli stessi elementi a granulazione lipoidica descritte nelle stroma e penetrate, per la via delle lacune venose, nell'interno dei vasi. La forma e la grandezza coincidono, per lo meno, in modo abbastanza esatto, mentre la costituzione fisica e la reazione microchimica delle granulazioni adipose nelle cellule dello stroma e delle lacune sono identiche a quelle della massa lipoidica endovasale. Senonchè, malgrado la più accurata ricerca, e forse a causa appunto dell'accennata identità, non si riesce mai ad osservare le cellule in discorso, ancora fornite di granulazioni grasse, nell'interno di un vaso sanguigno propriamente detto: in qualche punto si può vedere chiaramente come una lacuna venosa si continui in un vaso capillare ben costituito e contenente la caratteristica emulsione lipoemica; però, mentre la prima contiene, tra gli altri elementi, anche delle cellule a granulazioni lipoidi, il vaso invece non fa vedere in mezzo al grasso di cui è pieno se non — eventualmente — le citate forme incolori. Si dovrebbe dunque supporre che le cellule a granulazioni, ca-

ricatesi di queste sostanze lipoidi formate a spese del grasso proprio del midollo, penetrino nelle lacune venose neformate e si inoltrino di qui nel sistema circolatorio propriamente detto, liberandosi ivi prontamente delle granulazioni lipoidi e andando incontro a rapidi e profondi processi regressivi, i quali darebbero anche ragione della loro assenza nel resto del circolo sanguigno.

Ma per quanto seducente possa apparire tale ipotesi, essa non potrà accogliersi se non con grandi riserve, giacchè soprattutto il distacco tra le cellule a granulazioni lipoidi e le formazioni incolori endovasali risulta così brusco e netto che non pare possibile di spogliarlo del suo carattere essenzialmente artificioso.

Riassumendo, nel nostro midollo si è ricontrata innanzi tutto una incipiente trasformazione del midollo grasso in midollo funzionante, secondo il processo descritto dal Bignami; un fatto che deve evidentemente porsi in relazione con lo stato di grave cachessia cui era giunto il soggetto, ma che per il suo grado limitato contrasta con l'accentuatissimo deperimento dell'organismo e può avere piuttosto il significato di un inane tentativo di riparazione. Si è poi riscontrata, accanto a fatti di atrofia della cellula adiposa, la trasformazione graduale, dalla periferia verso il centro, del grasso comune in essa contenuto in una sostanza lipoide. Inoltre si è osservata la presenza, nel midollo in via di trasformazione, di cellule speciali, grandi, mononucleate, le quali, originatesi probabilmente nello stroma connettivo del midollo, sono cariche di granulazioni lipoidi e di colesterina tolte forse alle vicine cellule grasse; esse penetrano fin nelle lacune diventricolari neofornatesi in seguito al processo di trasformazione ematoblastica. Le dette cellule non si sono potute osservare con sicurezza nell'interno dei vasi sanguigni propriamente detti, per quanto tale possibilità non possa escludersi del tutto, data la loro presenza nel sistema diventricolare delle lacune venose, mentre d'altra parte acquisterebbe probabilità dalla reazione microchimica delle granulazioni lipoidi, che è identica sia a quella della zona periferica delle goccioline grasse del midollo sia a quella del grasso circolante nel sangue.

Riunendo in breve i principali risultati del mio studio, ricorderò innanzi tutto il reperto di alcune alterazioni notoriamente caratteristiche pel diabete: tale, nel pancreas, la cospicua diminuzione di numero delle isole di Langerhans, nei reni la lesione di Armani-Ehrlich nelle anse di Henle, nel fegato l'infiltrazione grassa delle cellule del parenchima e delle cellule stellate di v. Kupffer.

In quest'ultimo organo si è poi osservato, come già nel caso di Fischer, una speciale colorabilità delle Gitterfasern intralobulari, per cui le dette fibre, nei pezzi cromizzati, prendono, contro il solito, abbastanza facilmente la fuxina pierica di van Gieson.

Quanto alla distribuzione dei grassi nei vari tessuti, abbiamo visto che grasso comune, in forma di goccioline relativamente poco voluminose, si trovava nella cellula epatica, negli epiteli dei tubuli contorti del rene, limitatamente alla base degli elementi, come pure in quelli del lobo anteriore dell'ipofisi. Gli epiteli del pancreas contenevano invece esclusivamente granuli lipoidi.

La ricerca microchimica ha dimostrato come il grasso abbondante contenuto nel sangue si colora intensamente col primo metodo pei lipoidi di Ciaccio, e contiene anche eteri colesterinici.

Nel sistema circolatorio il nostro reperto ci autorizza ad escludere, malgrado le contrarie apparenze, la presenza di embolie di grasso.

Circa la probabile origine del grasso lipoemico, abbiamo visto che nel nostro caso era in atto l'assorbimento di grassi (in massima parte grassi comuni) dal contenuto intestinale, ma che inoltre era anche data la possibilità anatomica del passaggio in circolo, per mezzo di elementi cellulari speciali, delle sostanze lipoidi generatesi nella cellula adiposa del midollo osseo per una graduale trasformazione del suo contenuto normale.

Con ciò non si vuole, naturalmente, affermare di aver risolto, nè avviato a soluzione, il problema patogenetico della lipemia diabetica. Ebbi già a ricordare, nel corso di questo lavoro, che la trasformazione lipoide della cellula adiposa adulta è stata segnalata, principalmente per opera di Ciaccio, nei più svariati processi, ed in generale ogni volta che la funzionalità di essa viene esaltata (v. pag. 16). Pertanto, se anche fosse data la dimostrazione sicura del passaggio in circolo dei lipoidi provenienti dalla suddetta trasformazione, rimarrebbe pur sempre insoluto finora il problema ultimo, quello che — come fece rilevare specialmente Fischer — costituisce il vero nodo della questione: perchè, insomma, queste sostanze grasse, qualunque possa esserne la provenienza e la natura rimangono e si accumulano nel sangue allo stato di emulsione invece di subirvi, come di norma, la trasformazione idrolitica ed esser quindi assorbite dai tessuti.

A tale quesito, la cui soluzione compete evidentemente ben più alla ricerca biologica che non a quella anatomo-patologica, il nostro studio non poteva dare e non ha dato risposta: ne ha fornita invece una di carattere negativo, non scevra, forse, di un certo valore, ed è che la causa probabilmente non risiede — come qualcuno, tra cui lo stesso Fischer, tendeva ad ammettere — nella generale infiltrazione grassa degli elementi cellulari dell'organismo.

Roma, giugno 1912.

Spiegazione delle tre figure contenute nella Tavola litografica.

FIG. I - *Fegato*. — Colorazione delle *Gitterfasern*, nei pezzi cromizzati, con la fuxina picroica di van Gieson. a) Trasformazione del grasso contenuto nelle cellule stellate in un pigmento bruno, per effetto della cromizzazione.

Obb. 1/15 imm. omog. Oc. I, Koristka.

FIG. II - *Polmone*. — Colorazione dei lipoidi nei vasi sanguigni secondo il 1° metodo di Ciaccio. Sudan III - Verde luce. (La colorazione nucleare con emateina fu omessa).

Obb. 4 a secco, Oc. I, Koristka.

FIG. III - *Midollo* delle ossa lunghe (diafisi omerale) in incipiente trasformazione ematoblastica.

Colorazione secondo il 1° metodo di Ciaccio, come sopra.

1. Anello lipoido nella cellula grassosa del midollo. 2. Spazio chiaro centrale corrispondente al grasso comune. 3. Sezione tangenziale (o trasformazione lipoido completa?). 4. Spazi vuoti artificiali. 5. Impalcatura di sostanza gelatinosa, solo in rari punti del campo ancora fibrillare. 6. Grosse cellule a granulazioni lipoidi: a) una di esse all'interno di una lacuna venosa che comunica con un vaso sanguigno; b) formazioni globose scolirate nell'interno del vaso stesso; c) lipoidi del sangue; d) endotelio vasale; e) emazie; f) cellule midollari.

Obb. 1/15 imm. omog. Oc. I, Koristka.

AUTORI CONSULTATI.

N.B. — Nel lavoro di Fischer (v. sotto) è raccolta la letteratura fino al 1903. Qui mi limito a riportare i lavori consultati, che comprendono anche la letteratura posteriore all'anno suddetto.

- ADLER. *Ein Beitrag zur Kenntniss der diabetischen Lipämie*. Centralbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat., Bd. 20, 1909.
- BARBACCI. *Il fegato duro arteriosclerotico*. Lo Sperimentale, 1910, fasc. 1^o.
- BENEKE. *Die Fettresorption bei natürlicher u. Künstlicher Fettembolie u. verwandten Zuständen*. Ziegler's Beiträge, Bd. 22, 1897.
- BIGNAMI. *Sulla linfomatosi sistemica midollare ed osteo-periostale*. Annali di medicina navale, 1898.
- CARRIÈRE. *Variations de la lipase à l'état normal et pathologique*. Comptes rend. de la Soc. de Biologie, 1899.
- CIACCIO. *Contributo alla distribuzione ed alla fisiopatologia cellulare dei lipoidi*. Archiv für Zellforschung, 1910.
- DOYON. *Sur la lipase; réponse à M. Hanriot*. Comptes rend. de la Soc. de Biologie, 1903.
- DOYON et MOREL. 1. *La lipase existe-t-elle dans le sérum normal?* 2. *La lipase existe-t-elle dans le sang normal?* Comptes-rend. de la Soc. de Biologie, 1902. — 3. *Action saponifiante du sérum sur les éthers*. 4. *Sur la lipase; réponse à M. Hanriot*. 5. *A propos de la glycérine dans le sang*. Comptes-rend. de la Soc. de Biologie, 1903.
- DOYON, GAUTIER et MOREL. *Lipolyse dans le sang*. Comptes-rend. de Soc. de Biologie, 1907.
- EBSTEIN. *Beiträge zur Lehre von der Lipämie, der Fettembolie u. der Fett-thrombose bei der Zuckerkrankheit*. Virchow's Arch., Bd. 155, 1899.
- FISCHER. *Ueber Lipämie und Cholesterämie, sowie über Veränderungen des Pankreas u. der Leber bei Diabetes mellitus*. Virchow Arch., Bd. 172, 1903.
- FRUGONI e MARCHETTI. *Contributo allo studio della lipemia e lipidemia diabetiche*. Il Policlinico, Sez. medica, 1909.
- GRAUPNER. *Ueber Lipämie bei Diabetes mellitus*. Deuts. med. Woch., 1898.
- GRUMPRECHT. *Ueber Lipämie*. Deuts. med. Woch., 1894.
- HANRIOT. 1. *Sur un nouveau ferment du sang*. Comptes-rend. de la Soc. de Biologie, 1896. 2. *Sur le mécanisme des actions diastasiques*. — 3. *Sur la réversibilité des actions diastasiques*. — 4. *Sur le mécanisme des acitons lipolytiques*. Comptes-rend. de la Soc. de Biologie, 1901. — 5. *Sur la lipase du sang* (tre comunicazioni). Comptes-rend. de la Soc. de Biologie, 1902. — 6. Id. Id. (2 communic.) 1903.
- HEINE. 1. *Lipemia retinalis u. Hypotonia bulbi in Coma diabeticum*. Deuts. med. Woch., 1907. — 2. *Augenspiegelbefunde bei diabetischer Lipämie*. Deuts. med. Woch., 1907.
- HERXHEIMER. 1. *Zur Pathologie der Gitterfasern der Leber u. s. w.* Ziegler's Beiträge, Bd. 43, 1908. — 2. *Ueber einen Fall von diabetischer Lipämie mit Milznekrose*. Centralbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat., 1907.
- JAVAL, AMADO et ROYET. *Lipémie dans un cas de diabète maigre*. Comptes-rend. de la Soc. de Biologie, 1911; Semaine médicale, n. 7, 1911.
- KARAKASHEFF. *Ueber das Verhalten der Langerhanschen Inseln bei Diabetes mellitus*. Verhandl. der Deutsch. path. Gesell., 8. Tag. 1904.

- KAWAMURA. *Ueber Cholesterinester-Verfettung (Cholesterinsteatose) der Kupfferschen Sternzellen mit Bemerk. üb. deren Verfettung bei Diabetes.* *Virchows Arch.*, 1912.
- KLEMPERER u. UMBER. *Diabetische Lipämie.* *Deuts. med. Woch.*, 1907.
- KLEMPERER. *Ueber diabetische Lipämie.* *Deuts. med. Woch.*, 1910.
- LANDOIS. *Trattato di Fisiologia dell'uomo.* Milano, Vallardi.
- LATTES. *Contribution à la connaissance de l'origine de l'adipocire.* *Arch. ital. de Biol.*, I, 1911.
- LUCIANI. *Fisiologia dell'uomo.* Milano, Soc. Ed. Libr., 1901.
- MARCHIAFAVA. *Un caso gravissimo di chilemia.* *Comunic. alla R. Accad. med. di Roma*, 21 aprile 1895. *Relaz. di Sacerdotti, nei Lubarsch-Ostertag's Ergebnisse u. s. w.*, Bd. II, 1895.
- MARESCH. *Ueber Gitterfasern der Leber u. die Verwendbarkeit der Methode Bielschowskys zur Darstellung feinsten Bindegewebsfibrillen.* *Centralbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat.*, Bd. 16, 1905.
- NEISSER u. DERLIN. *Ueber Lipämie.* *Centralbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat.*, Bd. 15, 1904.
- ROCCHI. *Sul metodo Ciaccio per la colorazione dei lipoidi.* *Lo Sperimentale*, 1911.
- RÖSSLE. *Ueber die Leber beim Diabetes.* *Centralbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat.*, 1907.
- SCHMAUS. *Grundriss der path. Anat.* Wiesbaden, Bergmann, 1910.
- SCHMIDT. *Ueber die Stützsubstanz der Leber im normalen u. pathol. Zustande.* *Ziegler's Beitr.*, Bd. 42, 1907.
- SCHMORL. *Die pathologisch-histol. Untersuchungsmethoden.* Leipzig, Vogel, 1907.
- SEO. *Ueber das Vorkommen von Lipämie u. über die Menge der Lipoidsubst. im Blut u. Leber beim Pankreasdiabetes.* *Centralbl. f. allgem. Path. u. pathol. Anat.*, Bd. 20, 1909.
- STADELMANN. *Ueber Lipämie bei Diabetes mellitus.* *Deuts. med. Woch.*, 1902.
- TIGERSTEDT. *Lehrbuch der Physiologie des Menschen.* Leipzig, 1902.
- WUTTIG. *Experimentelle Unters. üb. Fettaufnahme u. Fettablagerung.* *Ziegler's Beiträge*, Bd. 37, 1905.

57149



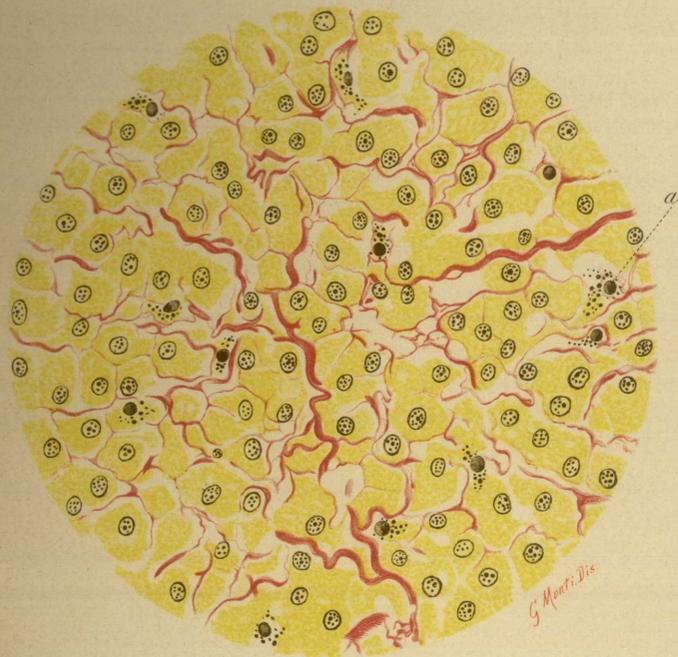


Fig. 1

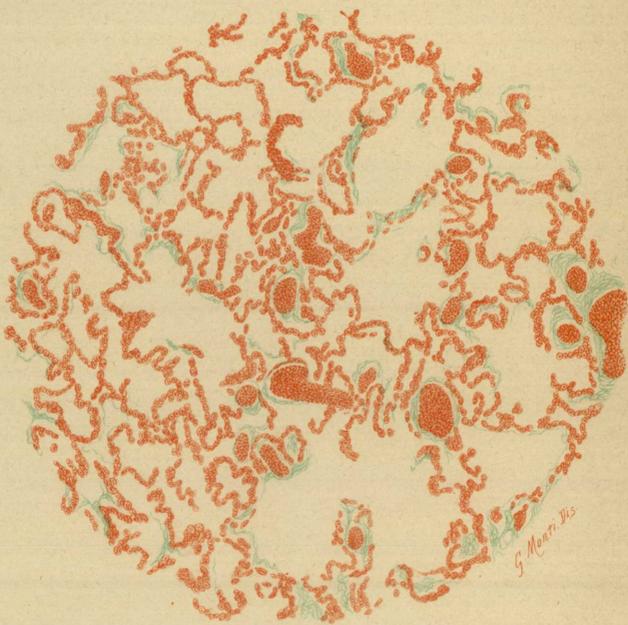


Fig. 2

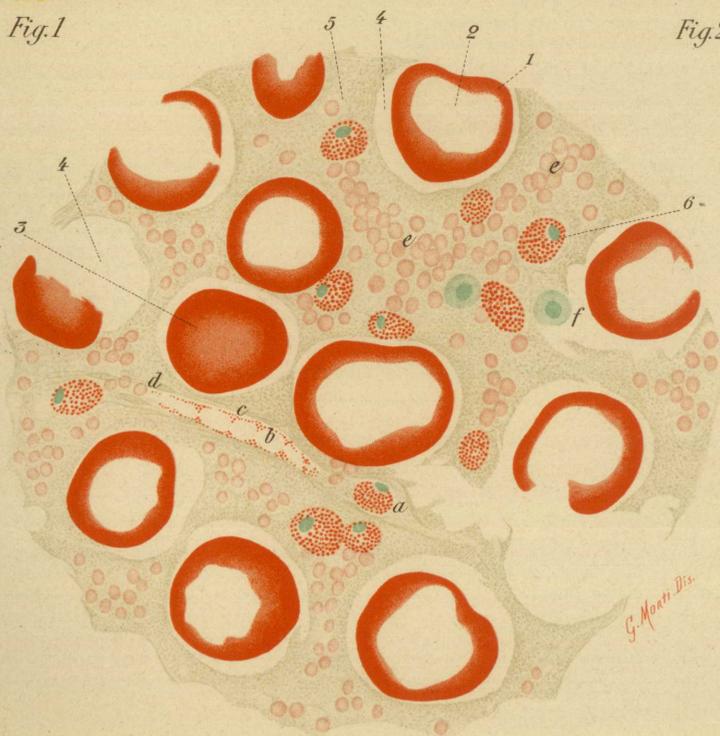


Fig. 3



IL POLICLINICO

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

DIRETTO DAI PROFESSORI

GUIDO BACCELLI | FRANCESCO DURANTE

DIRETTORE DELLA R. CLINICA MEDICA
DI ROMA

DIRETTORE DELLA R. CLINICA CHIRURGICA
DI ROMA

con la collaborazione di altri Clinici, Professori e Dottori italiani e stranieri

si pubblica in tre Sezioni distinte:

Medica — Chirurgica — Pratica

IL POLICLINICO

Chirurgia e dell'igiene.

nella sua parte originale (Archivi) pubblica i lavori dei più distinti clinici e cultori delle scienze mediche, riccamente illustrati, sicchè i lettori vi troveranno il riflesso di tutta l'attività italiana nel campo della medicina, della

LA SEZIONE PRATICA

che per sé stessa costituisce un periodico completo, contiene lavori originali d'indole pratica, note di medicina scientifica, note preventive e tiene i lettori al corrente di tutto il movimento delle scienze mediche in Italia e all'estero. Pubblica perciò numerose e accurate riviste su ogni ramo delle scienze suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono fatte da valenti specialisti.

Pubblica brevi ma sufficienti relazioni delle sedute di Accademie, Società e Congressi di Medicina, e di quanto si viene operando nei principali centri scientifici, speciali corrispondenze.

Non trascura di tenere informati i lettori delle scoperte ed applicazioni nuove, dei rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, dei nuovi strumenti, ecc., ecc. Contiene anche un riepilogo con le migliori e più recenti formule.

Pubblica articoli e quadri statistici intorno alla mortalità e alle malattie contagiose nelle principali città d'Italia, e dà notizie esatte sulle condizioni e sull'andamento dei principali ospedali.

Pubblica le disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, potendo esserne informato immediatamente, e una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Pubblica in una parte speciale tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Condotte vacanti, ecc.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgeranno al *Policlinico* per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

A questo scopo dedica due rubriche speciali e fornisce tutte quelle informazioni e notizie che gli verranno richieste.

IL POLICLINICO

contiene ogni volta accurate recensioni bibliografiche, e un indice di bibliografia medica, col titolo dei libri edici recentemente in Italia e fuori, e delle monografie contenute nei Bollettini delle Accademie e nei più accreditati periodici italiani ed esteri.

A questo proposito si invitano gli autori a mandare copia delle opere e delle monografie da loro pubblicate.

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO

adunque, per gli importanti lavori originali, per le copiose e svariate riviste, per le numerose rubriche d'interesse pratico e professionale, sono i giornali di medicina e chirurgia più completi possibili e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

ABBONAMENTI ANNUI:

	Italia	Unione postale
1. Alla sezione medica e alla sezione pratica	L. 17	25
2. Alla sezione chirurgia e alla sezione pratica	L. 17	25
3. Alle tre sezioni insieme	L. 22	32
4. Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 12	17

Il *Policlinico* si pubblica sei volte il mese.

La sezione medica e la sezione chirurgia si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48 pagine, che in fine d'anno formano due distinti volumi, con copertina di 16 pagine.

La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 36 e di 40 pagine con copertina di 20-28 pagine.

Un num. separato della sezione medica o chirurgica Lire UNA

Un num. separato della sezione pratica cent. 60.

Gli abbonamenti cominciano a decorrere dal primo di gennaio di ogni anno.