

DOTT. GIOVANNI BORROMEO

Due anni di esperienze cliniche con Insulina Zinco Protamina

Estratto dal POLICLINICO (Sezione Medica) Volume XLVII (1940)

Mine B
OK
43

ROMA
AMMINISTRAZIONE DEL GIORNALE « IL POLICLINICO »
N. 14 -- Via Sistina -- N. 14

1940



OSPEDALE FATE BENE FRATELLI IN ROMA.
REPARTO DI MEDICINA

Due anni di esperienze cliniche con Insulina Zinco Protamina.

Dott. GIOVANNI BORROMEO, primario medico.

Quasi tre anni sono ormai trascorsi dalla scoperta della Protamina-insulina e si può dire che ormai essa sta uscendo dal periodo sperimentale. Alle diffidenze ed agli entusiasmi che accolgono ogni novità in questo mondo, sta facendo posto un giudizio più critico, egualmente alieno da ingiustificate avversioni e da supervalutazioni.

Che l'insulina zincoprotamina risponda ad una necessità sentita, lo dimostra non solo la sua rapida e grande diffusione, specialmente in America, ma anche il rinnovato interesse che essa ha fatto sorgere intorno al problema di un'insulina ad azione protratta.

Infatti dopo la scoperta di Hagedorn, una numerosa serie di esperienze, da parte di studiosi di tutto il mondo, è stata di nuovo intrapresa, nella speranza o di ottenere un prodotto anche migliore della insulina zincoprotamina, o una più economica e più comoda preparazione.

Rammerò qui brevemente la reviviscenza, di vecchi tentativi di associazione dell'insulina con preparati vaso costrittori, che ne ritardino in situ l'assorbimento, quale è appunto l'odierna Deposulin, nella quale ciò che una volta si chiedeva all'adrenalina, è chiesto al principio vasocostrittore dell'ipofisi posteriore, e con la quale si vantano buoni successi in Germania (1).

La maggior parte invece dei tentativi moderni batte la via indicata da Hagedorn, precipitare cioè l'insulina in forma facilmente reversibile. Un tentativo annunciato in *Minerva Medica* da Tirelli (2), e sul quale, che io sappia, l'a. non ha comunicato ulteriori risultati, consiste nella semplice aggiunta di una opportuna soluzione di bicarbonato sodico che produce un precipitato facilmente reversibile.

Altri hanno combinato l'insulina con la esametilentetramina, cioè che, secondo Feinblatt (3), darebbe luogo ad un prodotto in tutto capace di sostituire la zincoprotamina.

Una nuova combinazione si ha con un antisettico ciclico il Surfen e, nella Sufern-insulina così ottenuta, lo zinco è stato sostituito dal magnesio. Secondo Gottlebe questa Surfen-insulina messa a confronto con l'insulina ordinaria, con l'insulina zincoprotamina e con la deposulin, dimostrerebbe un'azione ancora più prolungata delle precedenti (4).

Finalmente, proprio in questi ultimi tempi Cazzani e Spiga hanno annunciato (5) di aver provato nei conigli un miscuglio di insulina e di un liquido da loro detto Ritard, che è una soluzione di solfosalicilato di dietilamina, come pure, un miscuglio di liquido Ritard, di insulina e di solfosalicilato di zinco, con cui hanno ottenuto un'azione ipoglicemizzante più energica e più duratura dell'insulina ordinaria e che sembrerebbe, come durata, intermedia fra l'insulina ordinaria e la insulina zincoprotamina.

Il preparato, è stato provato clinicamente in dieci casi da Dogliotti e Giannini (6) che esprimono in proposito un giudizio favorevolissimo.

Finalmente Ueber e collaboratori, annunciano di aver con un processo di estrazione del tutto nuovo, ottenuto un prodotto che sarebbe la *vera insulina* e che spontaneamente agisce in modo più prolungato (7).

Ma torniamo alla insulina zincoprotamina. Scopo di questo scritto è, stabilire quale è l'opinione prevalente negli autori che hanno largamente sperimentato questo rimedio e quale giudizio complessivo si possa trarre dalla mia esperienza personale di due anni e di 47 malati trattati durante questo periodo, col rimedio in questione, se messi a confronto con malati curati con insulina ordinaria.

L'opinione in genere degli autori è nella sua maggioranza favorevole, riconoscendo nella Z. P. un progresso notevolissimo nella terapia del diabete. Senz'altro favorevoli Joslin e la sua scuola: questo autore fra le sue innumerevoli pubblicazioni in argomento ha scritto anche un articolo nelle *Medical Clinics of North. America* (8) in cui conferma senz'altro, in base alla sua veramente grandissima esperienza, il giudizio più entusiastico e fra gli altri vantaggi enumera quelli, a suo parere veramente grandi, che il nuovo rimedio presenta nelle contingenze chirurgiche del diabete. Ossia la sua azione costantemente lenta che permette somministrandola al mattino prima dell'operazione, di proteggere il p. contro i pericoli di una reazione insulinica durante l'anestesia, reazione veramente difficile, a riconoscere dal chirurgo. Inoltre questa sua azione lenta significa una protezione costante della funzione epatica in quanto essa rende capace il fegato di immagazzinare il glicogeno e di prevenire la anormale trasformazione di proteine e grassi nel fegato con produzione di acidosi durante l'anestesia e più tardi, specialmente se si presenta il vomito. Altro vantaggio, a suo giudizio, è la possibilità di somministrare sia prima che dopo l'operazione, una quantità di carboidrati molto maggiori, che non con l'insulina ordinaria; in fine i pericoli di una ipoglicemia seguente all'operazione, sono a suo giudizio veramente diminuiti particolarmente se è stato somministrato del glucosio intravene. Mentre prima reazioni molto serie si presentavano usando insulina ordinaria, insieme alla

soluzione di glucosio, con la Z.P. l'a. dichiara di non aver avuto nessuna seria reazione.

Ma dove secondo la scuola di Joslin si dimostra la grande superiorità della Z.P. è nella cura del diabete infantile. Soprattutto le complicazioni degenerative come l'arteriosclerosi le cateratte, le emorragie retiniche e come pure la xantosi, lo xantoma, la necrobiosi lipidica del diabete, hanno mostrato una grandissima diminuzione di frequenza. La lesione che più ha risentito l'azione utile della Z.P. nel diabete infantile secondo questi AA. è stata la epatomegalia, che nella maggioranza dei casi si è fortemente ridotta dopo l'uso della Z.P.

E in pieno confermano i grandi vantaggi che si hanno dalla Z.P. nel diabete infantile, White e Winterbotton (9), che passando in rassegna ben 128 casi di ragazze diabetiche fra i 5 e i 20 anni di età e con durata di diabete da pochi mesi a 17 anni, affermano risultati soddisfacentissimi in tutti i casi.

Sempre giudizio favorevole esprimono molti altri AA. francesi, principale per tutti Boulin il quale dall'esame di 100 casi si dichiara in complesso favorevolissimo (10-11-12), pur affermando a differenza degli scolari di Joslin che questa nuova insulina è il rimedio di scelta per i diabeti di media gravità, e riconoscendo nei casi più gravi la necessità di associare ad essa piccole dosi preprandiali di insulina ordinaria.

Anche per Nobecourt, Ducas, e Laroche (13) la Z.P. rappresenta senz'altro un progresso nella cura del diabete infantile.

Per Lawrence (14) non solo il controllo del diabete è migliore, ma è anche più facile l'esecuzione del trattamento con la nuova, che non con la vecchia insulina.

Che però non siano tutti successi lo confessano anche i più entusiasti, fra gli altri lo stesso Joslin (15) riconosce le difficoltà che si possono presentare nel caso singolo, ed ha consacrato ad esse un articolo apposito che ci proponiamo di esaminare più tardi.

Favorevoli in genere ma con riserve, sono altri autorevoli studiosi del diabete come Mosenthal (16), Kepler (17), Mosenthal e Mark (18), McCullagh (25).

Scettici senz'altro sono fra gli altri specialmente Dornaud (19), Rathery, Froment, De Traverse (20-21) Ralli (22), Graham (23) Boyd et Jackson (24).

Le obiezioni che questi ultimi AA. muovono al nuovo preparato riguardano soprattutto la insidiosità e gravità dei disturbi ipoglicemici, la difficoltà di controllare l'iperglicemia postprandiale, la incostanza degli effetti, i disturbi anafilattici locali.

Riteniamo utile esaminare più tardi queste obiezioni, mettendole a confronto con i risultati della nostra esperienza personale, cercando in base ad essa di stabilire, se possibile, quanto esse siano più o meno fondate.

Che cosa chiediamo al nuovo rimedio? Prima di tutto una semplificazione del trattamento quale dovrebbe risultare dalla unicità della iniezione e dalla indipendenza di questa dall'ora del pasto. In secondo luogo, cosa questa ben più importante, un controllo della glicosuria e della glicemia più perfetto e più continuo, tale da avvicinare le condizioni del diabetico sotto cura, a quelle di un individuo normale, in misura maggiore di quanto non

faccia l'insulina ordinaria. Infine dovrebbe il nuovo rimedio presentare minori pericoli dell'insulina ordinaria e non avere naturalmente altri inconvenienti a lui particolari.

I compiti richiesti a questo nuovo rimedio sono dunque veramente gravi; come esso ha risposto alla aspettativa?

La nostra esperienza personale si basa su 47 diabetici curati con l'insulina Z.P. Di questi 20 seguiti in corsia ospitaliera 27 ambulatoriamente, parte nell'ambulatorio dell'ospedale, parte nella pratica privata.

10 di questi pazienti sono sotto cura continuata per un periodo da 1 a due anni, gli altri per periodi che variano fra uno e quattro mesi.

Nel totale dei casi son compresi 2 bambini; una, ora di 5 anni, sotto cura da 13 mesi; uno, di 4 anni, sotto cura da 3 mesi circa. Degli altri, uno di 18 anni; 1 di 28; 6 di età variabile fra i 33 e i 38 anni; 11 fra 41-50; 14 fra 51 e 60 anni; 10 fra 61 e 70 anni (vedi tabella).

Di questi 47 però, 5, per ragioni che vedremo poi, hanno dovuto smettere lo Z.P. e tornare alla insulina ordinaria.

Se ora ci domandiamo in che modo lo Z.P. ha risposto alle domande poste precedentemente in questi 42 malati vediamo quanto segue.

Abbiamo detto che uno dei compiti deve essere quello di semplificare il trattamento riducendo ad uno il numero delle iniezioni. Diciamo subito che almeno nella nostra casistica, che pur comprende in gran parte diabetici di media gravità e gravi; questa riduzione ad una sola iniezione è stata senz'altro raggiunta nella quasi totalità dei casi. Su 42 malati solo due hanno avuto necessità di dosi supplementari giornaliere di insulina ordinaria. Questo a differenza di quanto in genere sostengono gli AA. americani, per quello che riguarda i diabetici di media gravità e gravi.

I due casi in cui l'insulina Z.P. non è riuscita da sola ad ottenere il controllo della glicosuria postprandiale sono tutti e due extraospitalieri, ma non si può imputare certamente a questo fatto il parziale insuccesso della Z.P., poichè seguiti in famiglia con una scrupolosità ed esattezza in tutto corrispondenti a quelle della corsia ospitaliera.

Essi sono: un bambino di 4 anni (caso n. 15) venuto all'ambulatorio dopo circa 6 mesi di diabete e che era stato curato sino allora con l'insulina ordinaria; un bambino in condizioni obiettive eccellenti, ben sanguificato, abbastanza ben nutrito e che però aveva una glicemia al mattino a digiuno di 3,20‰ ed una glicosuria che si aggravava su gr. 60 di glucosio giornalieri; faceva 2 iniezioni di insulina ordinaria; avendo quasi costantemente disturbi ipoglicemici nel pomeriggio e invece poliuria notevole durante la notte. Orbene con la Z.P. praticata al mattino si è avuta una rapida scomparsa della glicocuria in tutte le ore del giorno, con persistenza invece di essa

NOTA Lo scrivente ha l'abitudine di controllare le urine immediatamente precedenti al pasto e quelle di due ore e mezza dopo il pasto per ciascuno dei tre pasti principali e di controllare inoltre nei malati ospitalieri le glicemie corrispondenti a questi esami di urine; nella pratica privata per lo meno di fare un profilo glicemico alla Noorden-Isaac.

nelle urine emesse alle 10,30 della mattina e frequenti leggeri disturbi ipoglicemici verso il mezzogiorno. Per ovviare a questo inconveniente si è dovuto ridurre leggermente la dose di Z.P. che da 28 unità è stata progressivamente portata a 20 U.; introducendo una piccola dose di 4 U. di insulina ordinaria nella colazione del mattino. Però si è presentato zucchero nelle urine della notte e si è reso necessario così aggiungere altre 4 U. di insulina ordinaria nel pasto della sera; ottenendo così finalmente la aglicosuria più completa mentre la glicemia esaminata nelle più diverse ore del giorno non ha mai superato gr. 1,50 ‰ e ciò oramai da circa 2 mesi.

Presso a poco la stessa storia è quella del secondo di questi due casi che riguarda una diabetica molto grave di 58 anni (caso n. 14), con diabete consuntivo grave, con tendenza all'acidosi, in cui l'insulina normale non era mai riuscita, per quanto diligentemente applicata, ad ottenere il controllo esatto del suo diabete specialmente a causa della gravità e frequenza dei disturbi ipoglicemici, che seguivano ad ogni tentativo di aumentare l'insulina ordinaria per fare scomparire la glicosuria. Anche in questo caso la Z.P. è riuscita a ottenere la aglicosuria quasi costante dei vari campioni giornalieri di urina e la scomparsa dei frequenti disturbi ipoglicemici *ma solo a patto di coadiuvarla con due iniezioni suppletive di insulina ordinaria.*

Negli altri 40 casi invece una sola iniezione giornaliera è bastata ad ottenere il controllo. Eppure fra questi 40 casi sono compresi numerosi casi di diabete grave. Primo fra questi l'altro caso (n. 36) di diabete infantile; riguardante una bambina ora di 5 anni e che da più di un anno è sotto perfetto controllo mediante una sola iniezione giornaliera.

Inoltre i casi giovanili citati sono tutti di diabete grave; alcuni di questi riguardanti operai che seguitano ad accudire faticosi mestieri.

Sembra quindi indubbio che almeno nella grande maggioranza dei casi si raggiunga lo scopo di semplificare il trattamento del diabete. Questo vantaggio però è innegabilmente diminuito dalla necessità che si ha in molti casi di aumentare il numero dei pasti della giornata, anzi è uno degli accorgimenti di tecnica della cura, su cui insistono di più specialmente gli autori americani. Moltiplicazione dei pasti veramente noiosa, per malati che siano molto occupati durante il giorno e in genere fastidiosa per noi italiani abituati a due, al massimo a tre pasti al giorno. Non solo, ma è necessario oltre alla molteplicità dei pasti anche il rispetto dell'orario di essi.

E però vero che questo inconveniente si può evitare in un buon numero di casi; su questi 47 malati in 26 è stato possibile mantenere il vitto diviso in 3 pasti con i carboidrati giornalieri divisi in 1/5 la mattina, 2/5 a pranzo e 2/5 a cena (vedi tabella). E anche vero però che nei diabetici più gravi in genere non è possibile questa semplificazione dei pasti, e perchè non è possibile dare dosi di carboidrati tutti insieme senza che compaia glicosuria postprandiale, e perchè più facili sono i disturbi ipoglicemici, se i pasti sono rari. Nei diabetici più gravi di questa serie infatti è stato impossibile allontanarsi dal sistema americano dei cinque pasti; come è appunto il caso dei due bambini, della diabetica grave citata più sopra, di metà degli 8 casi giovanili.

Si può quindi riassumere il giudizio dicendo che in realtà la Z. P. sem-

plifica il trattamento fino a un certo punto, poichè se riduce il numero delle iniezioni, moltiplica il numero dei pasti, se toglie la schiavitù dell'iniezione obbligata alle ore dei pasti, dà però la schiavitù di un orario dei pasti fisso e costante. Si può quindi dire che per quel che riguarda la semplificazione del trattamento la Z.P. è relativamente comoda per persone di vita metodica, come donne di casa, impiegati, alcuni operai, ecc., può essere invece veramente scomoda per professionisti e per tutte quelle persone le cui occupazioni rendono variabili le ore dei pasti.

*
**

Alla seconda domanda, cioè se la Z. P. assicuri un controllo più continuo e più perfetto della glicosuria e della glicemia, ci sembra si possa rispondere all'ingrosso affermativamente. Molto, certamente, dipende, come del resto anche per l'insulina ordinaria, dalla intelligenza e dalla diligenza del malato. Effettivamente, se si consulta la tabella dei nostri casi, trattati con insulina ordinaria e scegliendo in essa i malati che abbiano appunto i requisiti intellettuali indicati, non mancano davvero esempi di diabete anche severo, in cui l'insulina ordinaria ha raggiunto e mantiene, persino da anni. un controllo, che si può dire, perfetto. Ma dove senz'altro si dimostra la superiorità della Z.P. sulla insulina ordinaria, è in quella categoria di casi formata da diabetici gravi ma intelligenti e bene decisi a curarsi, in cui con la vecchia insulina non si era mai riusciti per quanti accorgimenti si usassero, a raggiungere un controllo adeguato e soprattutto ad eliminare l'iperglicemia mattinata, e spesso anche i frequenti accessi ipoglicemici.

Tale ad es. il caso della malata n. 29 già riferito (allora all'inizio di cura) in una nostra pubblicazione precedente (26) al numero 10, in cui da un profilo glicemico di 2,45 ‰, 1,55 ‰, 1,78 ‰, si è passati ad esempio a profili di 1,70 ‰, 0,70 ‰, 1,20 ‰ e poi anche a glicemie mattutine più basse raggiungendo un perfetto equilibrio oramai mantenuto da più di due anni.

Tale ed ancora più eloquente l'esempio del malato N. 34 il cui caso vale la pena di alcune parole di riassunto. È un individuo di 50 anni, diabetico dalla età di 30 anni, con un diabete consuntivo grave e fenomeni di acidosi, il quale fu cominciato a curare dallo scrivente nel 1926, e che è persona oltre che intelligente, decisa per la carriera che segue a curare e nascondere il suo diabete. In questi 14 anni, infatti, non solo egli è riuscito a mantenere un perfetto controllo della sua malattia, a prender moglie, ad avere una bambina, ma anche a fare una brillante carriera senza che mai il diabete costituisse per lui un ostacolo. È persona esattissima, che conosce bene le tabelle dietetiche; scrupoloso osservatore, i cui dati quindi sono veramente utilizzabili. Orbene in questo individuo quando già con piccole dosi di insulina si era riuscito a tollerare 80 gr. di carboidrati a pranzo e a cena, occorrevano 30 U. di insulina ordinaria il mattino, senza contemporanea somministrazione di carboidrati, per togliere un iperglicemia notevolissima anche del 3 per mille. Inoltre il malato andava soggetto con facilità a disturbi ipoglicemici verso il mezzogiorno. Orbene una iniezione di sole 48 U. di Z.P. la sera

non solo ha reso superflue le 3 iniezioni di insulina normale, ma ha fatto scomparire ogni traccia di iperglicemia mattinata e ha permessa la somministrazione di un piccolo pasto di carboidrati anche al mattino. Ciò oramai da 6 mesi.

Pure particolarmente dimostrativi di una superiorità dello Z. P., sulla vecchia insulina, sono, oltre il caso N. 14 citato prima, i casi 7, 9, 15, 26, 27, 36; in cui al solito l'insulina ordinaria o non otteneva il controllo o lo otteneva a rischio di disturbi ipoglicemici.

Un altro punto che ci fa vedere tale superiorità, sono i risultati ottenuti nelle complicazioni chirurgiche. È noto come la presenza in un diabetico di una complicazione infettiva e specialmente di raccolte purulente non ancora aggredite o non aggredibili chirurgicamente, costituisca un ostacolo gravissimo all'azione dell'insulina, rendendo spesso impossibile, per quanto si aumenti la dose, di influenzare minimamente la glicosuria, la chetonuria, l'iperglicemia. Ora non si potrebbe avere dimostrazione più brillante della superiorità di questa nuova insulina, di quella che fornisce l'esame della nostra casistica. Basta rammentare il caso 19, già citato nella precedente pubblicazione (26), in cui malgrado la presenza di un flemmone periprostatico, che il chirurgo giudicò non più operabile per le manifestazioni settiche generali che presentava, e nel quale l'insulina Z.P., alla dose di 90 U. giornaliera, riuscì ad ottenere la scomparsa della glicosuria e chetonuria e la scomparsa della iperglicemia.

Assai dimostrativo anche il malato N. 21 con un grosso favo del labbro superiore in cui, una glicemia di 2,80 ‰ all'ingresso in Ospedale, fu, malgrado il persistere dei fenomeni settici ridotta a gr. 0,90 ‰ in pochi giorni, da forti dosi di Z.P. che in alcuni giorni raggiunsero le 90 U.

Così pure ottimi furono i risultati nel caso N. 30, in cui fu necessario raggiungere la dose di 110 U. giornaliera ma in cui si riuscì a condurre in porto il malato, malgrado le veramente gravi condizioni dell'arto. (Vedi tabella).

Dosi pure così grandi (120 U. giornaliera) furono per un certo periodo, necessarie nel caso N. 5, in cui si trattava di un grave flemmone di un arto inferiore più volte aperto e infine amputato, ma terminato pure con la guarigione del malato.

E dosi ugualmente forti (90 U. giornaliera) furono necessarie per un certo periodo nel malato N. 23 che venne dopo molti mesi a morte per fenomeni arteriosclerotici, ma in cui per molti mesi la Z.P. permise di superare le più gravi complicazioni infettive degli arti.

Colpisce, come si vede, in questi casi la grandezza veramente impressionante della dose di insulina giornaliera, ma chiunque ha un poco di esperienza di diabetici con complicazioni infettive chirurgiche sa che con la vecchia insulina si raggiungevano dosi anche maggiori di queste e purtroppo senza alcun risultato.

Un punto di grandissima importanza su cui ci preme richiamare l'attenzione e su cui ritorneremo parlando dei pericoli della Z.P., è la enorme e ra-

riduzione della dose d'insulina necessaria che si verifica di colpo non appena, per l'amputazione di un arto infetto, per l'apertura di una cavità ascessuale, viene a mancare bruscamente la ragione dello stato infettivo del malato. Come vedremo più tardi, è questa, se trascurata, una delle cause più frequenti dei disturbi più gravi da insulina zincoprotamina; ma di ciò più oltre.

Come riassunto potremo quindi dire, che se non molto favorevole ci sembra essere il giudizio per quanto riguarda la semplificazione che la insulina Z.P. avrebbe portato alla cura del diabete, da quanto si è detto or ora, sembra innegabile che la Z.P. regoli il ricambio del diabetico in modo più vicino alla norma, di quello che faccia l'insulina ordinaria.

* * *

Fin qui abbiamo visto l'attivo nel bilancio di questa nuova insulina. Non mancano però le ombre nel quadro, e già abbiamo visto e ne abbiamo citati soli pochi, gli autori scettici o contrari a questo nuovo rimedio. Il giudizio che ci sembra di poter trarre dopo più di due anni di esperienza dalla nostra casistica ci pare debba essere in massima favorevole. Però non mancano tra questi casi, esempi di inconvenienti, di insuccessi e di reali pericoli.

Cinque casi e precisamente i nn. 2, 4, 13, 33 e 40, hanno dovuto abbandonare la Z.P. e tornare all'insulina ordinaria. Nel caso 33 la ragione di questo abbandono fu dovuta al presentarsi di reazioni anafilattiche locali, veramente intense (ponti circostanti il luogo della iniezione, infiltrazioni dolorosissime in loco), che certamente non erano dovute a difettosa tecnica d'iniezione, perchè si verificarono ugualmente anche quando le iniezioni furono fatte personalmente dallo scrivente. È noto che questo inconveniente non è tanto raro. Nel caso N. 40 l'abbandono fu richiesto dal malato perchè i risultati erano troppo capricciosi e a giorni di glicosuria inspiegata seguivano senza ragioni apparenti, giorni di disturbi ipoglicemici veramente noiosi. L'insulina ordinaria invece con due iniezioni giornaliere mise a posto glicosuria e glicemia.

La malata N. 13 abbandonò pure la Z. P. per i frequenti disturbi ipoglicemici. Trattasi di una malata, che da lunghi anni ha un diabete con forti iperglicemie e glicosurie che pare sia stato preceduto parecchi anni fa da una sindrome ipertiroidica grave e che tuttora presenta note ipertiroidiche per quanto purtroppo non si sia potuto studiarla acconciamente, perchè, malata veramente indisciplinata, non ha mai voluto farsi esaminare il metabolismo di base, come del resto non è stata mai veramente esatta nella esecuzione della cura. Resta però indubbio il fatto che questo caso è caratterizzato da una particolare labilità della glicemia per cui anche con l'insulina ordinaria sono in lei facili i disturbi ipoglicemici che però con l'insulina Z.P., divennero così frequenti e inopinati da consigliare l'abbandono di questo tipo d'insulina.

Nel caso N. 2 diabetico veramente grave e che cambiò dall'insulina ordinaria alla Z. P., dopo un periodo in cui pur continuando la cura insulinica

egli aveva trascurato la dieta e in cui una grave piorrea alveolo-dentaria si accompagnò ad un ascesso sottomentoniero, la Z. P. alla dose di 50 U. non riuscì affatto a dominare la glicosuria postprandiale, dando contemporaneamente disturbi ipoglicemici notevoli.

Probabilmente in questo malato una dose minore di Z. P. coadiuvata da dosi suppletive di insulina ordinaria, avrebbero potuto venire a capo della situazione ma il malato da quasi 16 anni abituato all'insulina ordinaria volle ritornare ad essa, e se ne è trovato bene.

Ma quello di questi 5 casi che in modo assolutamente inobbiabile si è dimostrato refrattario alla Z. P. è il caso N. 11.

È una diabetica di 62 anni; malata da 4 anni, che in precedenza era andata avanti alla meglio col solo regime dietetico, che gli era peraltro costato 12 kg. di peso, e nella quale in un anno, da che è sotto cura dello scrivente, più volte si è tentato di adoperare la Z. P. sempre dovendola abbandonare per i gravi inconvenienti determinatisi. Si è provato nei più vari modi; iniettando la Z. P. la sera, la mattina, dividendo la dose giornaliera di essa in due dosi, mattutina e serale, riducendo la dose di Z. P. e associandola a piccole dosi di insulina prima dei pasti frazionando nel modo più vario i pasti stessi, tutto è stato inutile poichè a brevi periodi in cui pareva che si fosse raggiunto lo scopo, succedevano inspiegabilmente disturbi ipoglicemici, in questa malata particolarmente subdoli (vedi dopo), oppure periodi di glicosuria inspiegabile. Il fenomeno, forse, più netto presentato era la comparsa di incidenti ipoglicemici poche ore dopo l'iniezione di Z. P. e questo anche quando l'iniezione in questione, essendo la prima della serie di uno dei tanti tentativi fatti con lo Z. P., non si poteva trattare di incidenti imputabili ad una iniezione precedente. Nè si poteva trattare di assorbimento rapido per iniezione intramuscolare perchè gli incidenti si sono presentati anche quando l'iniezione era fatta dallo scrivente. Questo caso in vero ha presentato difficoltà enormi con l'insulina ordinaria con cui però si è alla fine ottenuto l'equilibrio, avendo l'accorgimento di fare 3 iniezioni quotidiane ciascuna un'ora prima del pasto.

Come si vede seppure abbastanza rari esistono casi in cui la Z.P. presenta particolari difficoltà nella sua applicazione e talora si dimostra del tutto inadeguata. Lo stesso Joslin in un articolo dedicato alle difficoltà nell'uso dello Z. P. (27), pur difendendo il nuovo rimedio anche nei 38 casi, da lui citati, che lo hanno abbandonato, ne riconosce però i suoi inconvenienti, soprattutto per quello che riguarda il carattere dei disturbi ipoglicemici, l'importanza che ha l'esercizio muscolare in rapporto ad essi, la frequenza di glicosurie saltuarie inesplicite e la necessità di malati intelligenti.

Ma se finora abbiamo parlato d'inconvenienti dobbiamo ora parlare di pericoli: ma questi sono costituiti da fatti ipoglicemici che purtroppo non mancano e seppure non molto frequenti e forse meno frequenti di quelli da insulina ordinaria sono però, come è noto, più difficili da riconoscere in tempo, più resistenti alle cure, in una parola più pericolosi.

Casi di morte da insulina ordinaria sono noti; sono rari, così rari da non sminuire affatto il valore di questa preziosa conquista della terapia.

Sono indubbiamente dovuti ad errori di tecnica, ad imprudenze, ad ignoranza del malato e dell'ambiente che lo circonda. Certamente gli stessi fattori hanno importanza nei casi, fortunatamente rari, di morte in seguito all'uso dell'insulina zinco-protamina. Due di essi sono citati da Roller e Pilgerstorfer (28), un altro è citato da Groen e Garrer (29) in cui peraltro sembra evidente un errore tecnico in quanto ad una donna all'8° mese di gravidanza già in stato di grave ipoglicemia a seguito di 50 U. di Z. P. e 12 U. d'insulina ordinaria che avevano prodotto coma ipoglicemico, un sanitario accorso aveva aggiunto un'altra iniezione di 20 U. d'insulina. La donna morì appena giunta all'ospedale, dove però si ebbe il tempo di constatare una glicemia del 0,20 ‰. A conoscenza di questi autori risulterebbero nella letteratura 8 casi di morte, in cui la Z. P. ha rappresentato o la causa principale o la coadiuvante della morte.

Effettivamente anche nella casistica dello scrivente pur essendo rari, non sono mancati i disturbi ipoglicemici veramente drammatici. Particolarmente impressionante è il carattere subdolo di essi. Talora, fatto questo peraltro notato anche per l'insulina ordinaria, meraviglia la constatazione di glicemie straordinariamente basse, mentre il paziente non presenta apparentemente alcun disturbo.

Il caso N. 13, in cui del resto si dovette abbandonare la Z. P., venne una volta alle ore 13 allo studio dello scrivente per farsi praticare una glicemia prima del pasto principale. Apparentemente la malata era nelle sue normali condizioni; preso il sangue la malata, uscì per recarsi a pranzo, in automobile. La glicemia era di gr. 0,40 ‰! Telefonato immediatamente a casa della p., questa aveva notato soltanto un lieve tremore alle mani mentre si poneva a tavola.

Il malato N. 22 accusava appena un lieve malessere mentre la sua glicemia era solo di 0,50 ‰.

La malata N. 11 presentò inopinatamente i fatti più gravi resi più pericolosi dal fatto che si verificarono lontano dalla città dove viveva la malata, per cui come nel caso di Groen e Garrer ci fu l'intempestivo intervento di un medico che somministrò insulina e, fortunatamente, zucchero insieme.

Il disturbo si presentò in questo modo; senza nessun cambiamento precedente nella dieta e nel dosaggio dell'insulina, dopo un periodo di giorni in cui apparentemente la p. non presentava il minimo accenno a disturbi ipoglicemici, senza che avessero preceduto sforzi muscolari (erano le prime ore del mattino) la p. cominciò a presentare fenomeni psichici gravi, (non riconosceva la figlia non riconosceva l'ambiente dove si trovava), era caduta in stato di grave sopore. Il medico chiamato di urgenza, saputo che era una diabetica sotto cura insulinica somministrò una quantità non precisata d'insulina e contemporaneamente un cucchiaino di zucchero; un intervento medico successivo riconobbe il vero stato delle cose e con ripetute iniezioni endovenose di glucosio, la p. si riebbe in modo definitivo.

Particolarmente pericolosa, ma di un pericolo fortunatamente evitabile se prevenuti è la rapidissima diminuzione del fabbisogno insulinico che si verifica, come si è detto sopra, quando viene a cessare uno stato infettivo. Ad esempio nel caso del malato 22 citato prima, la glicemia di gr. 0,50 ‰.

si verificò, quando il malato praticava da vari giorni 90 U. di Z. P., mentre il favo del labbro si era ormai deterso e la febbre era cessata.

Ma l'esempio più clamoroso di questo fatto fu offerto dal malato N. 23. Anche questo p. riceveva da vari giorni 90 U. di Z. P. la sera. Due giorni prima il chirurgo aveva inciso una vasta raccolta purulenta fra i muscoli del polpaccio, e il p. era da allora divenuto apirettico. Il mattino alla visita il p. fu trovato in coma; aveva perduto le urine, e apparentemente aveva una risoluzione muscolare più completa a sinistra; fumava la pipa a sinistra, ma non aveva Babinsky. Si rimase sul principio incerti che non si trattasse di un coma apoplettico, ma una glicemia prontamente praticata dette il risultato di gr. 0,30 ‰. Furono in pochi minuti somministrati 50 gr. di glucosio endovena, dopo di che il malato riacquistò la coscienza, e si somministrarono allora altri 50 gr. di glucosio per bocca; quindi essendo l'ora del vitto il malato ricevette un pranzo completo con un piatto di pasta-sciumma. Alle ore 13 la glicemia era di gr. 1,90 ‰. Ma verso le ore 17 il p. cominciò di nuovo a dar segni di malessere e la glicemia era scesa a gr. 0,50 ‰, fu allora somministrato del riso e del latte zuccherato. La sera alle 21 dopo aver preso ancora altro latte e 150 gr. di pane, aveva una glicemia di gr. 0,70 ‰; si continuò allora a somministrare latte zuccherato a più riprese durante la notte e il giorno seguente il malato fu lasciato mangiare farinacei ad libitum senza che per questo comparisse zucchero nelle urine per circa 48 ore. Dopo di allora per vari mesi il p. fu equilibrato da dosi oscillanti fra 20 e 30 U. di Z. P. pro die. Da notare il fatto che malgrado si trattasse di un vecchio con note di arteriosclerosi grave cerebrale e cardiaca, non ha apparentemente subito alcun danno evidente dal grave incidente occorsogli.

Se si esaminano i casi di accidenti ipoglicemici citati sopra si può notare che una parte di essi erano certamente evitabili e cioè quelli che si sono presentati nei malati infetti chirurgici, ed infatti dopo tali esempi, che si sono verificati al principio della nostra pratica con la Z. P., fatti simili non si sono più verificati. Quelli invece che erano del tutto imprevedibili erano quelle presentati dalle pp. n. 11 e n. 13. Vero è che si tratta appunto di quei pochi casi che si sono dimostrati assolutamente refrattari alla insulina Z.P.; ma purtroppo non è assolutamente possibile, quando si comincia la cura di un diabetico con la Z.P. prevedere se questo sia capace di presentare reazioni del tipo, di quelle presentate dai malati in questione. Da ciò si dovrebbe dedurre l'insegnamento di iniziare la cura con Z.P. solo in ambiente ospitaliero o per lo meno in ambienti familiari che diano le necessarie garanzie di intelligente e diligente sorveglianza.

*
**

Concludendo dall'esame della letteratura e della casistica personale sembra si possa concludere nel modo seguente. Indubbiamente la Z.P. rappresenta un progresso veramente grandissimo per la cura del diabete, tale quale dopo la fondamentale scoperta di Banting, non si era mai verificato e rimane sempre giusto il parlare come fa Joslin di un'era Hagedorn seguita all'era Banting. Ma se gli entusiasmi primitivi ai quali abbiamo anche noi parte-

cipato, non sono davvero ingiustificati, bisogna pur riconoscere ora che ci si basa su una esperienza molto maggiore, che non mancano al nuovo preparato inconvenienti e anche qualche, benchè raro, pericolo.

Innanzi tutto la Z.P. non è adatta in modo assoluto per ogni caso di diabete; esistono, sebbene pochi, i casi in cui la Z.P. è assolutamente inadatta (5 nella nostra casistica). Per quel che riguarda la grande maggioranza dei casi in cui la Z.P. si può applicare, si può esprimere il seguente giudizio.

1) La speranza di semplificare in modo notevole il trattamento si verifica solo in una parte (più della metà) dei casi in cui è possibile mantenere il numero di 2-3 pasti quotidiani. Negli altri la semplificazione ottenuta nel numero delle iniezioni si paga con la moltiplicazione dei pasti. Inoltre è indubbio che questa nuova insulina richiede dai malati una intelligenza e una diligenza maggiori che non la vecchia. Come ogni strumento più perfetto, il suo uso è più complesso di quello di uno strumento meno perfetto.

2) La speranza di ottenere un equilibrio del ricambio dei carboidrati più perfetto che non con la vecchia insulina si è nella maggioranza dei casi in pieno verificata. Al benessere maggiore provato dal malato si deve soprattutto, se tutti i malati che hanno una volta iniziato la cura con Z.P. non vogliono poi tornare alla vecchia insulina, e nella nostra esperienza abbiamo visto che quando per difficoltà di procurarsi la medicina, i malati sono stati costretti per qualche tempo a tornare all'antica si sono dati premura per poter riprendere di nuovo il trattamento zinco-protaminico, segno questo evidente che a giudizio del malato, gli inconvenienti sono largamente superati dai vantaggi.

3) Pericoli come si è visto non mancano e la loro gravità è tale, che per quanto rari essi siano, vanno tenuti in seria considerazione. Indubbiamente gli incidenti ipoglicemici sono più rari che non con l'insulina ordinaria, ma al contrario di quanto si scriveva nei primi tempi dopo la sua scoperta, sono molto più pericolosi. In parte abbiamo visto sono evitabili, ma ce ne sono di quelli del tutto imprevedibili. Questo prezioso rimedio richiede anche più dell'insulina ordinaria una esatta conoscenza dei suoi metodi di applicazione da parte del medico e del malato stesso (*).

RIASSUNTO.

47 malati di età variabile dai 4 ai 70 anni sono stati trattati durante 2 anni con insulino zinco protamina.

Contrariamente alle conclusioni di una precedente comunicazione, si riconosce che il nuovo rimedio pur rappresentando un notevole progresso nella cura del diabete, non è però adatto a tutti i casi.

Si mettono in particolare rilievo i pericoli veramente notevoli del nuovo rimedio e la necessità di un controllo medico. Molto più diligente che con la vecchia insulina.

(*) Una buona quantità di Insulina Zinco Protamina è stata per uso del nostro reparto, messa gentilmente a disposizione dal Rappresentante dell'Insulina Novo, che qui ringraziamo sentitamente.

TABELLA DEI CASI RIFERITI NEL TESTO

CASO	Sesso	Età	Durata del diabete	Curati in ospedale	Seguiti in ambulatorio	Z. P. sola	Z. P. e insulina ordinaria	Tipo di vitto	Complicazioni	Hanno abbandonato la Z. P.
1. A. Giovanni	M.	28	4-5 anni	17 giorni	2 mesi circa	30 U.	—	I.	tbc. polmonare bilaterale endarterite obliterante arti inf. ascesso sotto-mentoniero	—
2. A. Ernesto	M.	36	18 anni	per un periodo di 20 giorni	2 mesi circa	50 U.	—	A.	—	tornato all'insulina ordinaria
3. A. Giorgio	M.	47	9 anni	—	—	16 U.	—	I.	piorrea alveolo dentaria	—
4. A. Cesare	M.	50	8 anni	5 giorni	—	40 U.	—	I.	neurite sciatica sinistra	—
5. B. Vito	M.	50	5 anni	2 volte per uno spazio di circa 9 mesi	—	120 U. poi sceso a 30 U.	—	A.	flemmone arto inf. s. amputazione successivamente infezione del moncone, guarigione.	—
6. B. Giov.	M.	63	7 anni	10 giorni	1 mese	24 U.	—	A.	foruncolo della fronte	—
7. B. Enrico	M.	68	4 mesi	10 giorni poi tornato dopo 2 mesi iterico 4 giorni	—	40 U.	—	I.	canore della testa del pancreas	—
8. B. Pietro	M.	38	5 anni	—	—	20 U.	—	I.	—	—
9. B. Enrico	M.	33	2 anni e ½	12 giorni	da 2 anni	24 U.	—	A.	—	—
10. B. Giovanni	M.	65	periodo imprecisato di anni	—	da più di 2 anni	30 U.	—	I.	piccola necrosi 4° dito piede sinistro, arteriosclerosi, lieve mixedema da pregressa tiroideclomia, per tumore maligno della tiroide	—
11. C. S. Carol.	F.	62	4 anni	—	1 anno	desi varie (vedi testo)	—	A.	Arteriosclerosi aortica angina pectoris	tornata all'insulina ordinaria (vedi testo)
12. C. Costant.	M.	68	imprecisato	—	1 anno	16 U.	—	I.	Iperlipidismo	dovuto tornare alla insulina ordinaria
13. C. Diomira	F.	56	10 anni	—	2 anni	10-20 U.	—	I.	—	—
14. C. Calliope	F.	58	10 anni	—	4 mesi	40 U. sceso poi a 28 U.	—	A.	Acidiosi	—
15. C. Carlo	M.	4	6 mesi	—	3 mesi	20 U.	—	A.	—	—

CASO	Sesso	Età	Durata del diabete	Curati in ospedale	Seguiti in ambulatorio	Z. P. sola	Z. P. e insulina ordinaria	Tipo di vitto	Complicazioni	Hanno abbandonato la Z. P.
16. C. Pietro	M.	43	10 anni	a più riprese per più mesi	—	30 U.	—	A.	Arteriosclerosi periferica-necrosi dita piede sinistro	—
17. D. Franc.	M.	72	15 anni	—	1 mese	30 U.	—	I.	Gotta e obesità	—
18. D. Narciso	M.	79	4 anni	14 giorni	—	90 U.	—	A.	Flemmone periprostatico (morto)	—
19. F. Giuseppe	M.	62	2 anni	10 giorni	2 mesi (poi in clinica privata)	20 U.	—	A.	Cancro della testa del pancreas-colecisto-gastro-stomia	—
20. F. Ugo	M.	52	1 anno	24 giorni	3 mesi	20 U.	—	A.	Acidosi	—
21. F. Luigi	M.	60	2 anni	—	—	30 U. poi sceso a 10 U. (vedi testo)	—	I.	Favo del labbro superiore	—
22. G. A. Luigi	M.	60	1 anno	9 mesi	—	90 U. (vedi testo)	—	I.	Ulcera perforante 3° dito piede destro, cancrena del piede, flemmone dell'arto inferiore, amputazione, morte	—
23. G. Enrico	M.	69	7 anni	—	20 giorni	32 U.	—	A.	Sindrome psico-astenica	—
24. G. Paolo	M.	47	4 anni	—	circa 2 anni	20 U.	—	A	—	—
25. G. Maria	F.	32	2 anni	—	2 anni	30 U.	—	I.	—	—
26. J. Leon.	M.	60	2 anni	circa 2 mesi	—	50 U.	—	I.	Acidosi grave, stato pre-comatoso	—
27. J. Arnaldo	M.	35	10 anni	—	2 mesi	40 U.	—	A.	—	—
28. L. Luisa	F.	52	imprecisato	1 mese e 18 giorni	6 mesi	110 U. (vedi testo)	—	A.	—	—
29. M. Ersilia	F.	54	—	—	—	—	—	A.	Folgorazione, necrosi totale mano e polso destro, ustione 3° grado braccio d., ustioni varic, ematoma regione parietale sinistra, amputazione terzo inferiore, avambraccio destro	—
30. M. Vittor.	M.	44	—	—	—	—	—	I.	—	—
31. O. Orazio	M.	61	3 anni	7 giorni	—	10 U.	—	I.	Piorea alveolo-dentaria sclerosi aortica	—
32. O. Mario	M.	48	6 anni	—	più di 2 anni	10 U.	—	I.	—	—
33. P. Aida	F.	50	2 anni	—	1 mese	20 U.	—	I.	Sciatalgia sinistra anaflassi da Z. P.	dovuto tornare alla insulina ordinaria
34. P. Fil. Ugo	M.	50	20 anni	—	6 mesi	48 U.	—	I.	—	—
35. S. Emilio	M.	18	3 mesi	1 mese	—	30 U.	—	I.	—	—
36. S. Valeria	F.	5	1 mese	—	13 mesi	24 U.	—	A.	—	—
37. V. Gugliel.	M.	50	3 anni	18 giorni	6 mesi	20 U.	—	I.	Lues-aortite luetica, insuff. valvole aortiche	—
38. V. Giov.	M.	68	10 anni	—	1 anno	16 U.	—	A.	Otosclerosi, vertigini	—
39. V. Franc	M.	59	10 anni	—	—	18 U.	—	A.	Lues, aortite luetica	tornato all'insulina ordinaria
40. V. Ugo	M.	33	3 mesi	—	1 mese	20 U.	—	I.	—	—
41. T. Mart.	M.	54	imprecisato	21 giorni	—	16 U.	—	I.	—	—
42. T. Giuseppe	M.	60	10 anni	—	10 mesi	20 U.	—	I.	—	—
43. Z. Vincenzo	M.	44	1 anno	1 mese	5 mesi	20 U.	—	I.	—	—
44. Z. Assunto	M.	36	10 anni	—	2 anni	44 U.	—	I.	Acidosi	—
45. Z. Livio	M.	55	1 anno	—	1 mese	20 U.	—	I.	—	—
46. L. Maria	F.	55	10 anni	—	1 mese	50 U.	—	I.	Cistite e incontinenza relativa di urine	—
47. P. Anna	F.	51	12 anni	—	10 mesi	60 U.	—	A.	Furuncolosi a favo della regione frontale, genito-natale 1938, furuncolosi settico-piemia, focolai multipli di osteo-mielite, morte agosto 1938	—

(*) Con I è indicata una suddivisione dei pasti all'italiana ossia 3 pasti giornalieri, con A una suddivisione all'americana ossia in 5 pasti giornalieri

BIBLIOGRAFIA.

1. SCHWEERS ADOLFO. *Klinische Wochenschrift*, 13 marzo 1937, n. 11, pag. 392-96.
2. TIRELLI. *Minerva Medica*, vol. 1., 1938, pag. 45.
3. FEINBLATT. *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 1939. (riportato in *Rassegna Clinico Scientifica I. B. I.*, 15 aprile 1939, pag. 187).
4. GÖTTLEBE. *Klinische Wochenschrift*, n. 14, 1939.
5. CAZZANI e SPIGA. *Minerva Medica*, 1939, Vol. 1, pag. 449.
6. DOGLIOTTI e GIANNINI. *Minerva Medica*, 1939, Vol. 1, pag. 453.
7. UMBER STRÖRUNG ed ENGELMANN. *Klinische Wochenschrift*, n. 24, 1939.
8. JOSLIN. *Medical Clinics of North America Boston Number*, maggio 1938, pag. 711.
9. WHITE e WINTERBOTTOM. *Journal of the American Medical Association*, vol. 112, pag. 1440, 15 aprile 1938.
10. BOULIN. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 marzo 1938.
11. ID. *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 13 gennaio 1939.
12. ID. *Presse Médicale*, n. 29, 12 aprile 1939.
13. NOBECOURT, DUCAS e LAROCHE. *Société de Pédiatrie de Paris* 15 novembre 1938.
14. LAWRENCE. *British Medical Journal*, 27 maggio 1939.
15. JOSLIN. *Journal of the American Medical Association*, Vol. 110, pag. 90, 8 genn. 1938.
16. MOSENTHAL. *Journal of the American Medical Association*, Vol. 110, n. 2, pag. 87.
17. KEPLER. *Journal of the American Medical Association*, Vol. 110, n. 2, pag. 92.
18. MOSENTHAL e MARK. *Journal of the American Medical Association*, 1 luglio 1939.
19. DARMAUD. *Gazette des Hôpitaux*, 15 aprile 1939, n. 30.
20. RATHERY FROMENT e DE TRAVERSE. *Académie de Médecine de Paris*, 26 luglio 1938.
21. RABHERY. *Le Journal Médical Français*, n. 3, marzo 1939.
22. RALLI e a. *American Journal Medical Science*, Vol. 198, 23 luglio 1938.
23. GRAHAM. *Lancet* 2, 121, 16 luglio 1938.
24. BOYD e JACKSON. *Journal of the American Medical Association* 1938, Vol. 111, pag. 906 e seguenti.
25. MC CULLAGH. *Ann. Int. Med.* 11, 1979 (maggio 1939).
26. BORROMEO GIOVANNI. *Policlinico, Sez. Medica*, 1938.
27. JOSLIN. *Journal of the American Medical Association*, Vol. 110, n. 2, pag. 90, 8 gennaio 1938.
28. ROLLER e PILGERSTORFER. *Klinische Wochenschrift*, 1938, pag. 1065.
29. GROEN e GARRER. *Riferito in Journal of the American Medical Association*, Vol. 113, n. 6, 5 agosto 1939, pag. 548.

60313



118

"IL POLICLINICO,"

PERIODICO DI MEDICINA, CHIRURGIA E IGIENE

fondato nel 1893 da Guido Baccelli e Francesco Durante

diretto dai proff. CESABE FRUGONI e ROBERTO ALESSANDREI

Collaboratori: Clinici, Professori e Dottori Italiani e stranieri

Si pubblica a ROMA in tre sezioni distinte:

Medica - Chirurgica - Pratica

IL POLICLINICO

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 chirurgia e dell'igiene.

LA SEZIONE PRATICA

che per sè 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 discipline mediche in Italia e all'estero. Pubblica accurate riviste in ogni ramo delle discipline suddette, occupandosi soprattutto di ciò che riguarda l'applicazione pratica. Tali riviste sono redatte da studiosi specializzati.

Non trascura di tenere informati i lettori sulle scoperte ed applicazioni nuove, sui rimedi nuovi e nuovi metodi di cura, sui nuovi strumenti, ecc. Contiene anche un ricettario con le migliori e più recenti formole.

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

Contiene accurate recensioni dei libri editi recentemente in Italia e fuori. Fa posto alla legislazione e alla politica sanitaria e alle disposizioni sanitarie emanate dal Ministero dell'Interno, nonchè ad una scelta e accurata Giurisprudenza riguardante l'esercizio professionale.

Prospetta i problemi d'interesse corporativistico e professionale e tutela efficacemente la classe medica.

Reca tutte le notizie che possono interessare il ceto medico: Promozioni, Nomine, Concorsi, Esami, Cronaca varia, dell'Italia e dell'Estero.

Tiene corrispondenza con tutti quegli abbonati che si rivolgono al « Policlino » per questioni d'interesse scientifico, pratico e professionale.

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

LE TRE SEZIONI DEL POLICLINICO 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 e meglio rispondenti alle esigenze dei tempi moderni.

PREZZI DI ABBONAMENTO ANNUO		Italia	Estero
Singoli:			
1) Alla sola sezione pratica (settimanale)	L. 80	—	L. 125
1-a) Alla sola sezione medica (mensile)	60	—	70
1-b) Alla sola sezione chirurgica (mensile)	60	—	70
Cumulativi:			
2) Alle due sezioni (pratica e medica)	125	—	180
3) Alle due sezioni (pratica e chirurgica)	125	—	180
4) Alle tre sezioni (pratica, medica e chirurgica)	165	—	220
Un numero della sezione medica o chirurgica	L. 6,	della pratica	L. 4

Il Policlino si pubblica sei volte il mese.

La sezione medica e la sezione chirurgica si pubblicano ciascuna in fascicoli mensili illustrati di 48-64 pagine ed oltre, che in fine d'anno formano due distinti volumi.

La sezione pratica si pubblica una volta la settimana in fascicoli di 32-36-40 pagine, oltre la copertina.

> Gli abbonamenti hanno unica decorrenza dal 1° di gennaio di ogni anno <

L'abbonamento non disdetto prima del 1° Dicembre, si intende confermato per l'anno successivo

Indirizzare Vaglia postale, Chèques e Vaglia Bancari all'editore del "Policlino", LUIGI POZZI

Uffici di Redazione e Amministrazione: Via Sistina, 14 — Roma (Telefono 42-309)