

# Diabete e Laboratorio nell'Ottocento

## Il "paragluco"

G. Dall'Olio

Laboratorio di Chimica clinica ed Ematologia, Ospedale "S. Bortolo", Vicenza

### Riassunto

Nel 1872 Arnaldo Cantani pubblica una teoria sulla eziologia del diabete mellito che egli vede come una malattia del "ricambio materiale": si ha un accumulo di zucchero a causa della sua non-combustione da parte dell'organismo del diabetico. La teoria della non-combustione suggerisce a Cantani un'altra ipotesi: nel sangue dei diabetici è presente uno zucchero nuovo, diverso dal glucosio che essi non riescono a "bruciare". Ricorre a prove di laboratorio per dimostrare la differenza fra lo zucchero presente nel sangue dei diabetici, che egli fin dal 1865 denomina "paragluco", ed il glucosio, presente invece nelle urine. I metodi chimici dell'epoca non danno alcuna differenza fra lo zucchero del sangue e quello dell'urina, differenza rilevata invece con il polarimetro: l'urina dà una deviazione a destra, il sangue "rimane indifferente".

Cantani può concludere che si tratta effettivamente di due zuccheri diversi ed è quindi giustificato il nome di "paragluco" per lo zucchero del sangue, distinto dal vero "glucosio" destrogiro che si rinviene nelle urine diabetiche.

### Summary

#### Diabetes and laboratory in the nineteenth century

Arnaldo Cantani reports in 1872 a theory about the etiology of diabetes mellitus that according to him is a disease in the "material metabolism". The sugar rises since it is not burned by the body of the diabetic patient. The not burning theory suggests to Cantani a further hypothesis: the blood of the diabetic patients contains a new sugar, that they cannot burn since it is different from the glucose. He uses laboratory tests to demonstrate the difference between the sugar present in the blood of the diabetics, that he calls since 1865 "paragluco", and the glucose, present in the urine. While the chemical methods do not demonstrate any difference between the sugar in the blood and that in the urine the polarimeter demonstrates a difference; the urine deviates light toward right, the blood does not cause any deviation.

Cantani concludes that they are different sugars and they should have different names: "paragluco" for the sugar in the blood and "glucose" for the dextro-rotatory glucose present in the urine of diabetic patient.

### Introduzione

Il diabete mellito, malattia nota fin dall'antichità, nel XIX secolo trova un notevole supporto nella diagnosi dai metodi chimici per rilevare la presenza di glucosio nell'urina. La glicosuria è infatti il "segno chimico" di questa patologia, che nell'Ottocento, forse proprio per la più sicura, rapida e sensibile "diagnosi chimica" che consente di individuarla anche allo stadio iniziale, mostra un notevole incremento nella popolazione in particolare negli uomini della "classe agiata".

George Dujardin-Beaumont (1833-1895) nelle sue "Lezioni di Clinica Terapeutica" (1884) ricorda agli allievi che "La diabete è una malattia frequentissima, che v'imbatterete

te spesso a curare nella vostra clientela" e ipotizza che il numero elevato di glicosurici che all'epoca si va riscontrando sia da ricondurre ad una maggiore conoscenza della malattia "ed anche più dalle condizioni della vita moderna, le quali (...) predispongono facilmente alla medesima"<sup>1</sup>.

Molte sono le teorie sull'origine del diabete enunciate dagli studiosi nel corso dell'Ottocento e numerose e del tipo più vario sono di conseguenza le cure proposte per questa malattia della quale sono note ai medici le molteplici complicanze e la difficile se non impossibile guarigione. Vengono pubblicati nei giornali dell'epoca medicinali di tutti i tipi: rame metallico, acqua ossigenata, segala cornuta, sali di potassio, oppio,

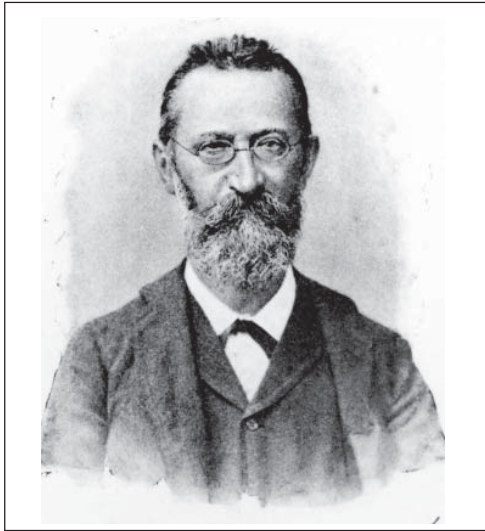


Figura 1. Arnaldo Cantani (1837-1893).

acido lattico, arsenico, acque alcaline, ecc. Tuttavia questi rimedi “chimici” non ottengono risultati e le cure più idonee risultano essere quelle basate esclusivamente su diete alimentari molto rigorose, sostenute da Apollinaire Bouchardat (1809-1886), Josef Seegen (1822-1904) e da Arnaldo Cantani. Quest’ultimo intorno al 1870 propone un regime dietetico che, a suo avviso, se seguito con rigore e iniziato in tempo, può portare a guarigione<sup>2</sup>.

### Arnaldo Cantani (1837-1893)

Originario di Hainsbach (Slovacchia), si laurea in medicina nel 1860 all’Università di Praga. Dopo alcuni anni di assistentato in medicina interna, intraprende la carriera universitaria in Italia, terra natale del padre, divenendo, nell’arco di quattro anni, professore straordinario di farmacologia e tossicologia a Pavia (1864), professore di clinica medica e primario all’Ospedale Maggiore di Milano (1867) e ordinario e direttore della seconda clinica medica di Napoli (1868) (Fig. 1) dove rimane fino alla morte.

Nelle prolusioni al corso di Clinica medica a Milano (1867)<sup>3</sup> e a Napoli (1868)<sup>4</sup> Cantani indica come il clinico moderno deve affrontare la professione: la medicina basata sulla sola osservazione e limitata alla semplice descrizione dei processi patologici deve essere sostituita dalla “medicina sperimentale” imperniata sui riscontri clinici al letto del malato, integrati dalle prove che anche le scienze di base - la fisica, la chimica, la microbiologia, le scienze naturali - possono fornire. Lo stato di malattia, causato da uno squilibrio di condizioni interne ed esterne il corpo, si può combattere ricercando dapprima il sito e la causa delle alterazioni per far tornare nella norma le condizioni alterate.

*“L’analisi obiettiva delle funzioni organiche consiste per intiero nelle ricerche delle leggi fisiche e chimiche che presiedono all’incessante ricambio materiale del nostro corpo (...). Il medico coscienzioso deve perciò pensare fisicamente e chimicamente anche al*

*letto del suo ammalato, deve cercare le ragioni fisiche e chimiche di ogni fenomeno morboso, deve rendersi stretto conto dell’andamento complessivo della malattia, deve insomma aspirare almeno, a veder chiaro nell’organismo del suo infermo, precisamente come il meccanico vede chiaro il perché la sua macchina indebitamente funziona o completamente si arresta (...).*

*Alle supposizioni scientifiche coltivate per secoli, subentrarono nella patologia i fatti positivi, analizzati con molto dettaglio, e sintetizzati nella ragione di causa ed effetto, dacché la fisica, la chimica e la microscopia dell’organismo umano, uscite dal laboratorio del fisiologo, trovarono festosa accoglienza nelle sale cliniche.*

*(...) Nelle malattie dei reni l’analisi microscopica e chimica delle urine ha aperto alla diagnostica un vasto orizzonte (...).”<sup>3</sup>*

Cantani effettua originali osservazioni sulla patogenesi di molte malattie, soprattutto sul diabete mellito “malattia che potei più dettagliatamente studiare per avere avuto molti diabetici nella mia clinica” (1875)<sup>2</sup>.

Altro campo in cui ottiene notevoli successi sono le malattie infettive, soprattutto il colera, che dai primi decenni dell’Ottocento colpisce con frequenza l’Europa.

Capisce che le cause della morte sono la grave e rapida disidratazione del paziente e propone fin dal 1865 nuove ed efficaci terapie come l’introduzione continua sottocutanea di acqua salata per mezzo di un “apparecchio semplicissimo che ho fatto costruire sotto il nome di *Ipodermoclisto*” e irrigazioni intestinali con soluzioni di acido fenico “praticate mediante l’*Enteroclisto*”<sup>5</sup>.

Valente clinico e serio studioso della medicina, produce alcune opere di notevole pregio quali la *Patologia e terapia del ricambio materiale* (1875-1883) e il *Manuale di farmacologia clinica* (1884-92).

Istituisce per primo in Italia laboratori di batteriologia e antirabbici<sup>6</sup>.

### La ricerca sul diabete nell’Ottocento

Gli studi sul diabete basati sulla sperimentazione, iniziati nella prima metà dell’Ottocento con le esperienze di Claude Bernard, proseguono attivamente per tutto il secolo ad opera di ricercatori per fare chiarezza sull’eziologia di questa temibile malattia e numerose sono le teorie enunciate allo scopo soprattutto di trovare un rimedio efficace.

*“Non vennero mai meno le sollecitudini dei clinici e dei patologi per conoscere più a dentro la natura del diabete mellito e rinvenire la cura più profittevole; ma giammai come ai nostri tempi si spinsero più alacramente le ricerche a tal uopo, né mai se ne indagò con più industria il processo patogenetico, come si fa da molti anni a questa parte, dacché si applicano più estesamente e forse con più perseveranza e perizia le nozioni molto accresciute oggidì della fisica e della chimica ad illustrazione e schiarimento dei fenomeni della vita così in istato fisiologico, che nella malattia (...).”<sup>7</sup>*

Ecco allora la “teoria epato-intestinale o alimentare”, la “teoria nervosa”, la “teoria da disturbi nutritivi” solo per citarne alcune.

## Gli studi del Cantani

Anche Cantani si cimenta in questo campo esponendo una sua teoria, che rende pubblica nel 1872, utilizzando dati ottenuti esclusivamente dall'osservazione clinica di malati di diabete e non da esperimenti su animali resi artificialmente meliturici. In sintesi la sua ipotesi vede il diabete mellito come *“una malattia di ricambio materiale”* dove si ha un un accumulo di zucchero dovuto alla sua non-combustione da parte dell'organismo del diabetico. Questi per mantenere a livelli accettabili alcune funzioni quali temperatura e respirazione, dovrà utilizzare sostanze combustibili diverse dallo zucchero: i grassi e gli *albuminati*. Lo zucchero *“restando estraneo alla economia dell'organismo, costituendo un corpo inutile, inservibile in mezzo ai processi del ricambio materiale, attraversa l'organismo senza ulteriori trasformazioni e se ne va tutto quanto per l'urina e per gli altri secreti”*<sup>2</sup>.

Con la teoria della non-combustione dello zucchero e la conseguente esagerata combustione dei grassi e degli *albuminati* spiega i sintomi, il decorso e le complicanze del diabete: la perdita di peso – la polifagia, *“conseguenza naturale del maggiore consumo dei loro tessuti (...)”,* – la spesso rara respirazione degli ammalati diabetici *(...) perché gli manca la necessaria quantità di combustibile su cui si possa fissare l'ossigeno introdotto”* – l'aumento di zucchero nel sangue (*militemia*) – la maggiore combustione di *albuminati* con aumento nel circolo ematico dei loro prodotti di decomposizione (*azotemia*). Il tutto causa una maggiore densità del sangue origine della *“viva attrazione d'acqua”* da tessuti e organi al circolo sanguigno con conseguente *“polidipsia straordinaria e spesso inestinguibile dei diabetici”*, aumento della pressione intravascolare con derivante *“poliuria diabetica”*.

## Il “paragluco”

La teoria della non-combustione suggerisce a Cantani un'altra ipotesi: nel sangue dei diabetici è presente uno zucchero nuovo, diverso dal glucosio, *“un zucchero anormale, nuovo nel diabetico, resistente ad ulteriore trasformazione e combustione nei tessuti e nel sangue.”*

*A questo zucchero nuovo del sangue diabetico, affine al glucosio per le reazioni chimiche, ma differente dal medesimo per la reazione della vita, vale a dire, per la sua maggiore resistenza ai processi normali di trasformazione e di fermentazione che lo dovessero rendere completamente combustibile entro l'organismo vivente, io fin dal 1865 diedi il nome di paragluco, e considerando che al zucchero delle urine diabetiche non si poteva negare la identità col glucosio né per le reazioni chimiche né per le proprietà fisiche, io ammiisi anche, che questo paragluco del sangue potesse forse nei reni trovare le ragioni di un'ulteriore cambiamento che lo convertisse in vero glucosio per le urine.*

*Questa ammissione di differenza del zucchero diabetico del sangue da quello delle urine era un'idea certamente fondata e sotto parecchi punti di vista giustificata: ma era pur sempre una ipotesi (...). Finchè mancava una prova positiva della differenza fra il*

*zucchero diabetico ed il glucosio, era una supposizione come ogni altra”*<sup>2</sup>.

*“L'idea che il zucchero diabetico dovesse differire nel sangue dal vero glucosio, non era surta in me così da sé, senza qualche ragione: essa aveva ne' miei studii e nelle mie osservazioni varii appoggi che rendevano molto probabile questa opinione. (...) Io mi immaginava che questo zucchero potesse differire dal vero glucosio per una minore fermentescibilità nel sangue o (...) per la sua direttamente minore combustibilità”*<sup>2</sup>.

Nelle persone sane la presenza di un fermento trasforma preventivamente il *paragluco* e lo rende adatto alla *“finale combustione e decomposizione in acqua e acido carbonico”*<sup>2</sup> cosa non possibile nei diabetici dove manca il fermento e quindi lo zucchero, inalterato ed incombusto, compare nelle urine.

Il problema sta nel provare chimicamente la differenza fra lo zucchero immaginato dal Cantani e il glucosio poiché non si notano differenze nelle reazioni chimiche allora in uso. *“(…) Quanto poveri e limitati sono i nostri mezzi di differenziare i diversi zuccherini e le loro varietà? (...) Bisognerebbe essere troppo chimici e troppo poco fisiologi, per credere che due zuccheri che egualmente rispondono alla potassa caustica od alla prova di Trommer o di Fehling, siano per questo solo fatto lo stesso zucchero! – Non bastava dunque il modo uguale di comportarsi coi soliti reagenti chimici, per acquiescersi nella convinzione che il zucchero che esiste nel sangue dei diabetici sia veramente e non possa essere altro che glucosio comune”*<sup>2</sup>.

## Le prove di laboratorio

Per verificare questa ipotesi Cantani si affida al Laboratorio.

Per le ricerche “chimiche” e “fisiche” vengono raccolti i campioni di sangue di quattro diabetici ricoverati nel 1872 ed altrettanti nel 1873. I primi vengono esaminati separatamente mentre i secondi sono riuniti per avere una maggiore quantità di zucchero da analizzare. I prelievi di sangue, mediante salasso, avvengono dopo che i pazienti sono stati alimentati per alcuni giorni con dieta ricca di zuccheri e durante la digestione, momento in cui da precedenti analisi dell'urina era stata riscontrata la massima quantità di zucchero. Il sangue sottratto è conservato *“in mezzo alla neve, cautela principalmente necessaria nel giugno 1872”*<sup>2</sup>. Per ciascun campione una parte del siero viene fatta reagire con il liquido di Fehling ottenendo una *“manifesta reazione”*, mentre l'altra porzione è sottoposta ad analisi quantitativa dello zucchero ottenendo, nei quattro casi del 1872, due valori inferiori al *“mezzo per cento”* (500 mg/dL) e due valori superiori. Nel siero del pool di sangue dei quattro diabetici del 1873 viene riscontrata una quantità di zucchero di *“otto per mille”* (800 mg/dL).

Conclusa così la parte prettamente chimica delle analisi vengono esaminate le proprietà fisiche dello zucchero mediante un polarimetro di Soleil-Ventzke (Fig. 2), *“e l'interessante risultato si fu che il zucchero del sangue diabetico non polarizza (...). Da ciò risulta evidente che ci è una differen-*



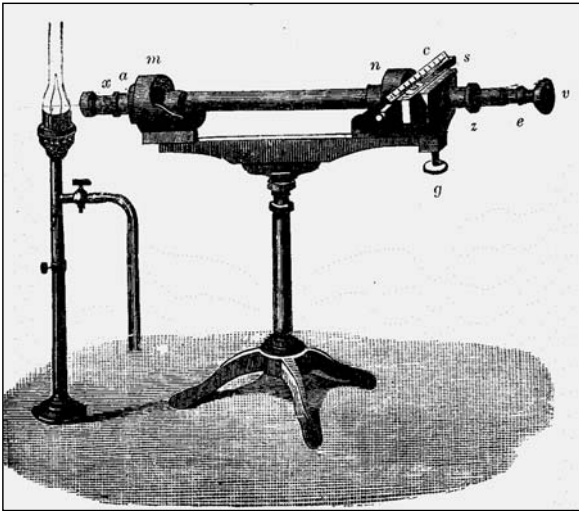


Figura 2. Polarimetro di Soleil -Ventzke.

za qualitativa nel diabete tra il zucchero del sangue ed il zucchero dell'urina<sup>2</sup>. Gli esperimenti più volte ripetuti "con tutta l'esattezza possibile" danno sempre lo stesso risultato che permette di concludere che "il zucchero del siero sanguigno dei diabetici somiglia completamente in tutto al glucosio delle urine diabetiche per le reazioni chimiche, come per la sua facoltà di fermentare sotto l'influenza di lievito, e di dare acido carbonico e acqua: ne differisce unicamente per ciò che non polarizza la luce"<sup>2</sup>.

Per togliere ogni dubbio l'esperimento viene esteso all'analisi dello zucchero del sangue di un "diabetico carnivoro" (esclusiva dieta carnea) e di un "diabetico amilivoro" (abbondante dieta farinacea e zuccherina) ottenendo sempre un risultato positivo con i reattivi chimici e negativo al polarimetro. Gli sperimentatori istituirono anche questa prova per verificare la stessa natura dello zucchero nel siero dei diabetici *carnivori* e *amilivori* per poter così concludere che i due tipi di diabete differiscono "solo per il grado, non per diversità di zucchero, non ostante la diversa provenienza negli uni e negli altri".

Altre verifiche sono attuate nell'inverno 1873 raccogliendo da vari diabetici, nutriti anche con zuccheri, 256 cm<sup>3</sup> di siero e notevole quantità di urina ad elevata concentrazione di zucchero.

Il siero viene diviso in due parti, una sottoposta a completa analisi chimica l'altra ad indagine polarimetrica.

L'analisi chimica dà come risultati:

- peso specifico = 1026;
- reazione leggermente alcalina;
- zucchero:
  - "reazione molto spiccata" con 3 metodi qualitativi (cupro-potassico; potassa semplice; potassa e "magistero di bismuto");
  - "grammi 8 per litro" (800 mg/dL) nella determinazione quantitativa con il metodo di Fehling.

L'analisi polarimetrica dimostra per l'urina ancora una costante deviazione a destra, mentre "il siero del sangue è rimasto indifferente".

A questo punto, alla luce delle reiterate approfondite indagini, Cantani si sente in tutta tranquillità di ribadire che "il zucchero del sangue diabetico è differente dal zucchero delle urine, col quale ha comuni le reazioni chimiche, ma dal quale differisce per il suo differente modo di comportarsi al polarimetro, e merita dunque di essere con un nome a sé, col nome di **para-glucosio**, distinto dal vero **glucosio** destrogiro che si rinviene nelle urine diabetiche"<sup>2</sup>.

## Conclusioni

Cantani, grazie alle sue felici intuizioni e al supporto derivante dall'oculato e sapiente uso delle indagini di laboratorio, anche se i risultati sono ai nostri occhi poco comprensibili, può proporre delle indicazioni terapeutiche per i diabetici sintetizzabili in: "assoluta dieta carnea ed adiposa".

La terapia del Cantani viene adottata da parecchi medici "con tale buon successo, che se verrà confermato dalle successive osservazioni, può dirsi veramente trovato il metodo curativo acconcio a guarire il diabete mellito"<sup>7</sup>.

Anche Gaetano Primavera (1832-1899), che all'epoca operava nell'ospedale di Napoli, segue come medico di laboratorio molti malati di diabete in stretto rapporto con il Cantani.

Dal lavoro del Cantani emerge l'importanza che egli ha dato alle analisi chimiche di laboratorio non solo per confermare le sue ipotesi sull'eziologia del diabete, ma anche nell'uso quotidiano per il controllo e l'autocontrollo della glicosuria nel corso della cura. Egli stesso suggerisce l'autocontrollo della glicosuria che il diabetico dovrebbe effettuare dopo aver appreso alcune reazioni chimiche "per sorvegliare sempre le sue urine e ritornare temporaneamente a maggiore rigore se ricominciano tracce di zucchero dopo abuso novello di farinacei"<sup>2</sup>.

## Ringraziamenti

L'autore ringrazia R.M. Dorizzi per consigli e suggerimenti relativi a questo articolo.

## Bibliografia

1. Dujardin Beaumetz G. Lezioni di clinica terapeutica. Napoli: Nicola Jovene; 1885.
2. Cantani A. Patologia e terapia del ricambio materiale. Milano: Francesco Vallardi; 1875.
3. Cantani A. La fisica nella medicina. Prolusione al Corso della Clinica medica dell'Ospedale Maggiore di Milano. Annali Universali di Medicina 1868; 67:178-203.
4. Cantani A. Sullo stato della medicina attuale. Il positivismo in medicina (recensione). Annali Universali di Medicina 1868; 69:602-3.
5. Cantani A. Sulla cura del cholera. Annali di chimica applicata alla farmacia e alla medicina. 1884; 79: 201-9; 265-74.
6. Gasbarrini A. Le grandi figure della clinica medica italiana dell'ultimo secolo. Rivista di storia delle scienze mediche e naturali 1952; 43:1-46.
7. Fallani (recensione). Intorno al metodo curativo proposto dal Prof. Cantani per guarire il diabete mellito. Lo Sperimentale 1872; 30:196-200.