

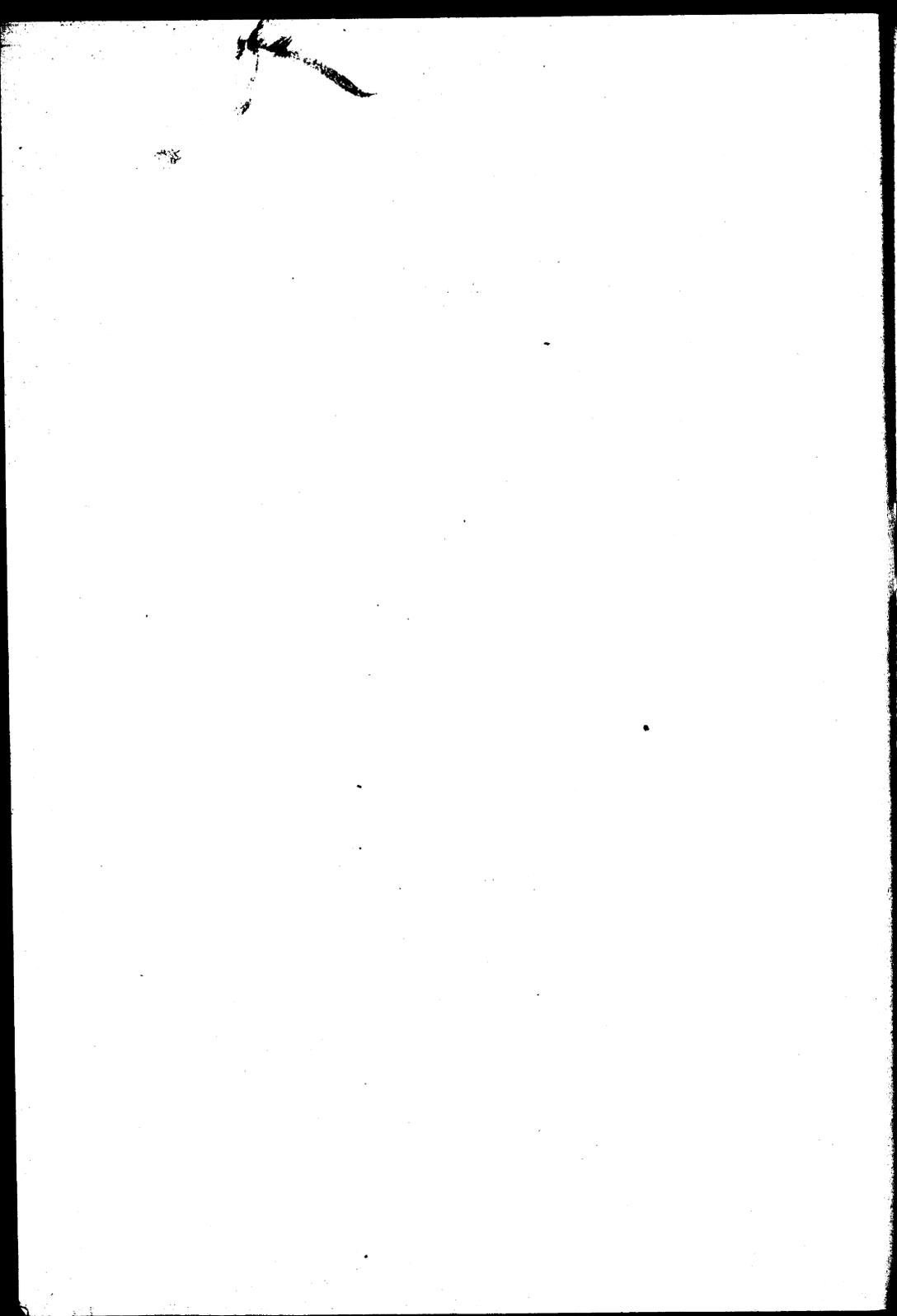
Dott. COSTANTINO CALABRESE
Dott. CARLO BRUNO MARTA

**LA CHETONEMIA NELLE NEFRO-
PATIE.**

Estratto dall'ARCHIVIO
PER LO STUDIO DELLA FISIOPATO-
LOGIA E CLINICA DEL RICAMBIO
Anno IX



DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI
ROMA - VIA DELLA PACE, 35
1941-XIX



ISTITUTO DI CLINICA MEDICA GENERALE E TERAPIA MEDICA
DELLA R. UNIVERSITÀ DI BOLOGNA
Direttore: PROF. ANTONIO GASBARRINI

LA CHETONEMIA NELLE NEFROPATIE

DOTT. COSTANTINO CALABRESE
ASSISTENTE

DOTT. CARLO BRUNO MARTA
INTERNO

Non è ancora completamente accertata l'azione che può esplicare il rene sulla concentrazione dei corpi chetonici nel sangue e quindi quanto su tale concentrazione possano influire le lesioni di quest'organo.

Il rene, nel complesso metabolismo dei corpi chetonici, assume una funzione più che altro escrettrice e neutralizzatrice; esso infatti oltre ad eliminarli provvederebbe a distruggerli ossidandoli ulteriormente sino a CO_2 e H_2O (SNAPPER, LOMBROSO, GIAMBIGLIANI, ecc.). Parrebbe che il rene provveda a neutralizzare le valenze acide e quindi i corpi chetonici (quasi esclusivamente l'acido β -ossibutirrico) con produzione di ammoniaca.

Su questa ammoniogenesi renale fecero ricerche principalmente il NASH e il BENEDICT ed in seguito AMBARD e SCHMIDT, FONTES e YOVANOVITCH. Sembra che al rene derivi l'ammoniaca dall'acido adenilico, lo stesso nucleotide che rinveniamo nel ricambio del muscolo e dagli aminocidi i quali sarebbero proprio a preferenza nel rene desaminati (EMBDEN e SCHUMACHER, KREBS). Un'eventuale disfunzione renale si ripercuoterebbe evidentemente sul ricambio dei corpi chetonici favorendone il loro aumento in circolo in ogni modo, per diminuita loro distruzione ed eliminazione da parte di quest'organo leso. In altri casi di impedita o quasi eliminazione per le condizioni patologiche del rene si dovrebbe ritrovare un tasso normale o appena inferiore alla norma di chetoacidi nelle urine, mentre la quantità di essi nel sangue andrebbe vieppiù crescendo.

Non si conoscono ancora dati decisivi atti a stabilire se ed in che misura il rene potrebbe in condizioni patologiche contribuire alla produzione di corpi chetonici sia provvedendo alla degradazione di alcune sostanze (vedi per esempio molti aminoacidi, acido adenilico ecc.) sia sintetizzandoli da altre sostanze più semplici che pervengano nel suo distretto per essere eliminate (per es. acido acetico).

I principali studi sulla clinica dei corpi chetonici sono stati finora eseguiti solo in relazione al diabete pancreatico. Su questo argomento dopo le ricerche eseguite a scopo teorico si passò ad indagini che potessero dare risultati per applicazioni pratiche in terapia. Fu principalmente SCHAFFER che, dedicandosi alla determinazione dei prodotti chetonici ed antichetonici derivanti da un normale metabolismo di grassi, proteine e carboidrati, riuscì a stabilire che al limite della chetosi vi è un rapporto uguale a 1 tra grammo-molecola di acido acetico e grammo-molecola di glucosio. Per creare quindi una dieta antichetogena nel diabete è necessario somministrare sostanze chetolitiche, cioè carboidrati, in quantità tali da permettere la normale ossidazione dei corpi acetici e d'altra parte bisogna evitare di sorpassare il limite di tolleranza del diabetico ai carboidrati. Dato poi che il diabetico non viene ad utilizzare una parte degli zuccheri somministrati, eliminandoli tal quali, non basta solo mantenersi appena sotto i limiti di tolleranza ma anche bisogna ridurre il tasso di sostanza chetogena, cioè grassi e proteine ed istituire quelle diete ridotte, già preconizzate dal V. NOORDEN, a base cioè di giorni a digiuno, giorni a latte, giorni a verdura.

Sarà interessante interpretare ed approfondire il quesito dell'acetonemia di origine renale, ancora così poco studiata, per poterla inquadrare esattamente nella clinica delle nefropatie e per poterne sfruttare le acquisizioni nella terapia.

* * *

Molto si trova nella letteratura italiana e straniera riguardo al problema del comportamento dei chetoacidi in varie condizioni morbose e moltissimo in rapporto alla fisiopatologia del fegato. Su questo argomento hanno lavorato anche degli allievi di questa Scuola ed hanno portato il contributo di una notevole casistica. GHERARDINI e BRASI, studiano il comportamento della chetogenesi nell'insufficienza epatica esaminando comparativamente nei sani e negli infermi sia la eliminazione giornaliera dei corpi chetonici sia le modificazioni della chetonuria secondaria ad iniezione di adrenalina, trovarono una diminuzione della quantità dei corpi chetonici giornalmente eliminati in rapporto alle cifre medie constatate nei sani. Questi AA.

accennarono alla possibilità che tale particolare comportamento più che ad una reale diminuzione della chetogenesi fosse d'attribuirsi a condizioni interferenti dovute non solo a fenomeni di modificata chetolisi ma anche soprattutto ad anomalie funzionali del rene quali si osservano abitualmente negli ammalati di fegato e quali risultano anche fra l'altro dalle irregolarità della diuresi che si osservano in questi ammalati.

Sempre gli stessi Autori hanno ricercato il comportamento dei chetoacidi del sangue in individui a fegato sano e portatori di lesioni epatiche, a digiuno e dopo adrenalina e sono venuti alle seguenti conclusioni: « 1) la chetonemia a digiuno non rappresenta un metodo fedele per il riconoscimento degli stati d'insufficienza epatica; 2) l'iniezione di adrenalina comporta un aumento dei corpi chetonici circolanti che si riferisce indifferentemente a tutte le frazioni valutabili titrimetricamente; 3) tale aumento, che si osserva anche nei sani, è tuttavia più manifesto nei soggetti ammalati di fegato e aventi sintomi evidenti d'insufficienza epatica; 4) tale aumento che mostra, entro certi limiti, oscillazioni in rapporto con l'aggravarsi o con il miglioramento della forma, sembra pertanto utilizzabile a scopo di diagnosi funzionale: le gravi insufficienze sembrano associarsi ad abolizione totale di reazione ».

Se noi scorriamo la letteratura medica antica e recente però difficilmente ci riesce di trovare, ad eccezione dei dati fondamentali inerenti alla chetosi nel diabete mellito, rilievi nei riguardi di altri particolari stati acidosisi. Sulla guida di una eccellente e dettagliata nota del BARBARO-FORLEO possiamo peraltro passare in rassegna un'abbastanza vasta casistica di chetosi non diabetiche dell'adulto. Ma tra questa notevole serie di casi, tratti dalla più antica letteratura fino a quella recentissima, pochi sono quelli che rivestono un particolare interesse per noi, cioè quelli che possono far pensare all'esistenza di un qualsiasi rapporto fra stato chetosico e lesione renale.

Alla casistica più antica appartiene tra gli altri casi di RHAMY (1912) un portatore di una forma febbrile con sofferenze addominali non diagnosticate, che presentava acetonuria, mentre all'autopsia venne riscontrata congestione dei reni. Tra i casi ricordati da JADASSOHN (1924) ne esiste uno riguardante una donna affetta da pielite. Di maggiore interesse per noi risultano i casi di acetonuria nelle lesioni renali di GOTTSCHALK (1928) di GOTTSCHALK e SPRINGBORN (1931), di chetonuria in diabete renale di BERG (1930). Più recente è l'osservazione di SLOSSE (1936) su di una donna affetta da sclerosi renale con adiposi.

Come facilmente si vede, in tutti questi casi, che avevano in comune l'acetonuria, esistevano delle lesioni dell'apparecchio urinario, ma nes-

sun rapporto si può rilevare tra un tale sintoma e la lesione in atto se si eccettui la possibilità di fare delle semplici ipotesi per avvalorare più o meno la partecipazione del rene nel metabolismo dei chetocorpi.

Sui casi invece descritti con particolarità di dettaglio dal BARBARO-FORLEO crediamo si possano fare delle considerazioni più chiare e molto più attendibili. Questo Autore riferisce su 11 soggetti, caduti sotto la sua osservazione, portatori per la maggior parte di malattie gravi (arterio sclerosi, tifo, meningite sierosa, coma epatorenale, stenosi pilorica, ecc.). La maggior parte degli infermi, accanto ad acetonuria e diaceturia più o meno intensa, presentavano lesioni renali con albuminuria, cilindruria ed ematuria.

A noi soprattutto interessa la coesistenza delle alterazioni urinarie con lo stato chetosico.

Seguendo l'A. nella dettagliata disamina delle sue osservazioni noi possiamo con lui concludere che in tutti i suoi casi di chetosi non diabetica degli adulti « si hanno a base alterazioni del fegato e che il meccanismo fondamentale di regolazione epatica legata alla base idrocarbonata è l'elemento principale e centrale dello svolgersi della chetosi. Da un lato però i dati di ordine clinico e dall'altro i dati di ordine terapeutico non ci consentono di considerare tale spiegazione come del tutto soddisfacente e completa e di ritenerla in senso e con valore definitivo ».

Per queste considerazioni è bene tener presente che oltre alla diminuzione di idrati di carbonio in rapporto alla riduzione del glicogeno epatico ed alle lesioni della cellula epatica, altri fattori entrano in scena nella genesi della chetosi. E qui vogliamo ricordare le turbe dei centri diencefalici e particolarmente quelle dell'ipofisi. Questa ghiandola dalle multiformi attività che stabiliscono più o meno intimi rapporti con tutto o quasi il sistema delle ghiandole endocrine del nostro organismo, secerne, pare con la parte anteriore, un ormone con proprietà chetogena (BURN e LING, ANSELMINO e HOFMANN). Ricorderemo ancora l'azione delle ghiandole genitali: di recente nell'estrogene è stata separata una frazione chetogena da una non chetogena (WESTERFELD e DOISY). Ricorderemo una azione della milza nell'acetonuria del cane (GUTKNECHT) ed infine quella dei muscoli (BRENTANO) e dei reni (esperienze di SNAPPER e GRUMBAUM e di SNAPPER e V. CREVELD).

Noi riportiamo in particolare la nostra attenzione su due dei casi descritti perchè in essi esiste anche il dosaggio della chetonemia totale i cui valori riferiti sono indubbiamente normali. A tale proposito un'unica considerazione possiamo fare e cioè che nonostante la intensa lesione renale e le intensissime acetonuria e diaceturia di uno di essi la concentra-

zione dei corpi chetonici del sangue non si è dimostrata superiore alla norma, mentre si è mantenuta egualmente bassa nell'altro, in cui esisteva esclusivamente acetonuria. Questo comportamento giustamente ci fa restare perplessi e del tutto incerti ci troviamo se vogliamo dare un'interpretazione dei fatti. Bisognerebbe dedurre che la chetonemia non subisce modificazione alcuna in casi di chetosi sia che si accompagnino o meno a lesioni renali.

Abbiamo voluto cercare nella letteratura dati inerenti a tali problemi; ma quasi nulla abbiamo trovato come contributo clinico. Dal lato sperimentale invece interessanti ricerche *in vivo* sono state pubblicate recentemente dal MONTICONE. Questo A. ha voluto studiare l'effetto della limitazione della funzione renale, ottenuta con fattori di varia natura, sulla produzione dei corpi chetonici. I primi risultati riguardano conigli i cui reni sono stati lesi con i raggi X. È bene ricordare che tali lesioni, ottenute con dosi moderate di raggi X filtrati con Cu + Al, consistevano per la maggior parte in lievi fatti degenerativi. Mentre, essendo accertata l'azione ipoglicemica con conseguente aumento del deposito di glicogeno nel fegato e nei muscoli di tali irradiazioni, si era sicuri che non fosse favorita la formazione di corpi chetonici e quindi che non vi interferisse una causa d'errore. I risultati di tali esperienze si possono riassumere affermando che in tutti gli animali irradiati si è avuto un aumento della chetonemia notevole (fino al 40 %) dopo i primi tre giorni e ancor di più (fino al 60 %) dopo 8 giorni. Quindi sembra che bastino lesioni appena evidenti dei reni perchè si ottenga un forte aumento della chetonemia.

Non meno interessanti sono le ricerche ulteriori dello stesso MONTICONE che si riferiscono all'influenza della nefrectomia unilaterale e della resezione della metà del rene superstite sul tasso chetonemico dei conigli. La nefrectomia già da sola comporta un notevole aumento (dal 31 al 60%) dei corpi chetonici, mentre la successiva resezione della metà del rene superstite porta un ulteriore aumento di modica entità.

I risultati sovraesposti conducono l'A. a concludere che essi « confermano l'ipotesi che il rene abbia una funzione antichetogena e fanno pensare che esso abbia una parte nel metabolismo degli acidi grassi, almeno nello stadio finale dell'ossidazione dell'acido acetacetico ». A maggior schiarimento di quanto è stato esposto si può concordare col MONTICONE supponendo che se nel rene avviene una più o meno intensa distruzione dei corpi chetonici questa sarà diminuita dalle lesioni apportate a quest'organo e quindi ne risulterà un aumento in circolo di essi. Oppure se il rene partecipa alla combustione degli acidi grassi ossidandoli

senza produrre corpi chetonici, una volta che la sua funzione venga diminuita è necessario che la quota di acidi grassi che esso non ossida più venga ossidata dal fegato che produce i chetocorpi in quantità maggiore che di norma. Infine si può anche supporre che tutti e due i processi possano coesistere.

CACCURI d'altra parte ritiene che l'aumento della chetonemia da lui riscontrato nei conigli dopo somministrazione di acetone per varie vie (*per os*, inalatoria, sottocutanea, endovenosa) possa mettersi in rapporto non solo con le alterazioni riscontrate nel fegato ma anche con quelle riscontrate nei reni. Sia l'uno che l'altro organo da tutte le ricerche istopatologiche eseguite risultano lesi in rapporto alla intossicazione acuta e cronica da acetone. Per questo A. significativo è il fatto che in un coniglio, morto dopo 5' dalla somministrazione di acetone per via endovenosa, si sia riscontrato un aumento notevole dei corpi chetonici, e specialmente dell'acido β -ossibutirrico, nel sangue della cavia che è quello che proviene oltre che da altri tessuti proprio dai reni e dai muscoli, tessuti cui, come abbiamo già altre volte ricordato, è maggiormente devoluta la funzione chetolitica.

RICERCHE PERSONALI

Col desiderio di rilevare i probabili rapporti tra lesioni renali e concentrazione dei corpi chetonici nel sangue, dietro consiglio del nostro Maestro, ci siamo accinti alle ricerche che ora esporremo.

I soggetti sui quali vennero condotte erano portatori di lesioni renali manifeste e di una più o meno spiccata gravità. Tutti erano a dieta uniforme e, al momento delle indagini, a regime costante da più giorni.

Il prelievo del campione di sangue veniva fatto nelle prime ore del mattino e nella stessa giornata si procedeva al dosaggio. Per la determinazione abbiamo dato la preferenza al metodo di Pincussen-Engfeld.

Vogliamo qui accennare ad alcuni accorgimenti di tecnica che abbiamo creduto di usare per ottenere una maggiore esattezza.

Premesso che il metodo si fonda sul principio di distillare separatamente l'acetone preformato nel sangue più quello proveniente dall'acido acetacetico e poi l'acetone proveniente dall'acido β -ossibutirrico e di titolare iodometricamente l'acetone così distillato captato per mezzo dell'iposolfito di sodio, passiamo ad enumerare gli accorgimenti cui abbiamo accennato. Per ogni determinazione abbiamo allestito un *controllo* composto da tutti i reagenti occorrenti per la prova ad eccezione del filtrato di sangue, ed il valore di tale controllo abbiamo detratto da quello ottenuto dalla titolazione della rispettiva prova col sangue. È naturale

che con tale procedimento, comune a tutte le ricerche chimiche scrupolose, si ottiene una correzione, e che la determinazione riesce tanto più precisa quanto più bassa è la cifra del controllo medesimo.

Per ogni distillazione abbiamo usato due bottiglie di Drecksel disposte in serie, contenenti entrambe gli stessi reagenti, con l'intento di raccogliere nella seconda quelle piccole quantità che la pompa può asportare dalla prima. Qualche Autore (BALACHOWSKI) aveva consigliato di usare tre recipienti di lavaggio, ma a noi è risultato sufficiente l'uso di due. Invece di mescolare poi il contenuto delle due bottiglie prima di fare la titolazione abbiamo preferito eseguire la determinazione separata e poi abbiamo addizionato i valori trovati.

È superfluo ripetere che l'esattezza del metodo è legata al modo come si compie la distillazione; pertanto occorre che tutte le giunture dell'apparecchio abbiano una chiusura ermetica, che il raffreddamento sia perfetto e che l'aspirazione sia continua ma non eccessivamente energica; infine è indispensabile sorvegliare il titolo della soluzione iodica che è meglio preparare di recente.

I valori della chetonemia normale dati da ENGFELD, MARIOTT, SEELIG sono i seguenti: per l'acetone mmg. 0,5-1,5 %; per l'acido β -ossibutirrico mmg. 1-5,5 %. Secondo DOMINICI ed OLIVA i valori normali sono leggermente superiori a quelli già descritti e cioè per l'acetone e l'acido acetacetico mg. 0,5-3,4 %; per l'acido β -ossibutirrico mg. 1,2-8,5 %. Noi siamo più propensi a ritenere come normali questi ultimi.

Per dimostrare l'utilità dell'uso del controllo e dell'aggiunta della seconda bottiglia di Drecksel, riporteremo, nella tabella N. 1, i dati di dieci determinazioni scelte a caso fra quelle, eseguite.

TABELLA N. 1.

N.	I. Estrazione: Iodio fissato cc.			Acet. + acido acetacetico mg. %	II. Estrazione: Iodio fissato cc.			Acido β -ossibutirr. mg. %
	Controllo	I. Drecksel	II. Drecksel		Controllo	I. Drecksel	II. Drecksel	
1	0	0,14	0,02	0,81	0	0,45	0,03	5,99
2	0,03	0,23	0,03	1,17	0,03	0,34	0,02	4,13
3	0,02	0,49	0,02	2,50	0,02	0,53	0,07	7,24
4	0	0,26	0,11	1,89	0	0,45	0,11	6,99
5	0	0,55	0,13	3,47	0	0,65	0,12	9,62
6	0	0,10	0,05	0,76	0	0,38	0,03	5,12
7	0,03	0,25	0,14	1,84	0,03	0,33	0,14	5,50
8	0,03	0,46	0,15	2,86	0,03	0,80	0,15	11,50
9	0,03	0,79	0,10	4,40	0,03	1,32	0,10	16,88
10	0,10	0,85	0,15	4,60	0,10	1,25	0,15	16,24

Successivamente riportiamo due tabelle che servono per facilitare il calcolo. Di esse la tab. N. 2 dà i valori dell'acetone + ac. acetacetico in mg. % cc. di sangue; la tab. N. 3 invece quelle dell'acido β -ossibutirrico, anch'essi espressi in mg. %. Con queste tabelle riesce agevole passare dai cc. di iodio fissato dai rispettivi corpi chetonici al valore percentuale di essi.

Infine riportiamo tre tabelle (n. 4-5-6) nelle quali abbiamo raggruppati con un criterio esclusivamente clinico i dati riguardanti i pazienti da noi trattati. In ciascuna di queste tabelle alla diagnosi abbiamo fatto seguire l'esame delle urine, l'azotemia, la reazione xantoproteica, i corpi chetonici separati e totali ed il quoziente chetonemico.

TABELLA N. 2.

Iodio fissato in cc.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,0	0,00	0,05	0,10	0,15	0,20	0,25	0,30	0,35	0,40	0,46
0,1	0,51	0,56	0,61	0,66	0,71	0,76	0,81	0,87	0,92	0,97
0,2	1,02	1,07	1,12	1,17	1,22	1,28	1,33	1,38	1,43	1,48
0,3	1,53	1,58	1,63	1,68	1,74	1,79	1,84	1,89	1,94	1,99
0,4	2,04	2,09	2,15	2,20	2,25	2,30	2,35	2,40	2,45	2,50
0,5	2,56	2,61	2,66	2,71	2,76	2,81	2,86	2,91	2,96	3,02
0,6	3,07	3,12	3,17	3,22	3,27	3,32	3,37	3,43	3,48	3,53
0,7	3,58	3,63	3,68	3,73	3,78	3,84	3,89	3,94	3,99	4,04
0,8	4,09	4,14	4,19	4,24	4,30	4,35	4,40	4,45	4,50	4,55
0,9	4,60	4,65	4,71	4,76	4,81	4,86	4,91	4,96	5,01	5,06
1,0	5,12	5,17	5,22	5,27	5,32	5,37	5,42	5,47	5,52	5,58

Acetone + acido acetacetico in mmgr. % cc. di sangue?

TABELLA N. 3.

Iodio fissato in cc.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0,0	0,00	0,12	0,25	0,37	0,50	0,62	0,75	0,87	1,00	1,12
0,1	1,25	1,37	1,50	1,62	1,75	1,87	2,00	2,12	2,25	2,37
0,2	2,50	2,62	2,75	2,87	3,00	3,12	3,25	3,37	3,50	3,62
0,3	3,75	3,87	4,00	4,12	4,25	4,37	4,50	4,62	4,75	4,87
0,4	5,00	5,12	5,25	5,37	5,50	5,62	5,75	5,87	6,00	6,12
0,5	6,25	6,37	6,50	6,62	6,75	6,87	7,00	7,12	7,25	7,37
0,6	7,50	7,62	7,75	7,87	8,00	8,12	8,25	8,37	8,50	8,62
0,7	8,75	8,87	9,00	9,12	9,25	9,37	9,50	9,62	9,75	9,87
0,8	10,00	10,12	10,25	10,37	10,50	10,62	10,75	10,87	11,00	11,12
0,9	11,25	11,37	11,50	11,62	11,75	11,87	12,00	12,12	12,25	12,37
1,0	12,50	12,62	12,75	12,87	13,00	13,12	13,25	13,37	13,50	13,62
1,1	13,75	13,87	14,00	14,12	14,25	14,37	14,50	14,62	14,75	14,87
1,2	15,00	15,12	15,25	15,37	15,50	15,62	15,75	15,87	16,00	16,12

Acido β -ossibutirrico in mmgr. % cc. di sangue

TABELLA N. 4.

Numero	Nome	Diagnosi	Esame delle urine					Ricerche sul sangue					
			P. S.	Albumina	Reazione del sangue (Adler)	Cilindri	Globuli rossi	Azotemia espressa in urea gr. ‰	Reaz. xantoproteica	Aczione + acido diacet. mg. ‰	Acido butir. mg. ‰	Totale mg. ‰	Quoz. chetonemico
1	Piov. G.	Glomerulonefrite acuta ipertensiva	1015	Tracce evidenti	+++	+ fram. granul.	++ alterati	0,33	27	1,23	13,25	14,48	10,77
2	Criv. M.	Glomerulonefrite acuta	1023	Tracce	++	—	++ alterati	0,16	33	1,59	14,75	16,34	9,27
3	Sarz. S.	Glomerulonefrite acuta emorragica	1012	Tracce	++++	—	+++ in parte bene cons.	0,45	22	0,57	8,13	8,70	14,26
4	Varo. G.	Glomerulonefrite acuta	1012	9 ‰	+++	++ gran. e ialino-gran.	++ alterati	0,40	27	0,57	9,38	9,95	16,45
5	Rove. O.	Glomerulonefrite acuta diffusa	1015	Tracce	++	Qualche fram. gran.	++	0,36	21	0,46	3,88	4,34	8,43
6	Sann. A.	Glomerulonefrite acuta diffusa	1018	Tracce	++	Qualche frammento ialino-gran.	++	0,38	16	0,87	3,87	4,74	4,22
7	Rom. A.	Glomerulonefrite acuta diffusa	1010	Lievi tracce	+++	++ ialino-gran.	+++	0,57	26	0,82	6,75	7,75	8,23

TABELLA N. 4.

Numero	Nome	Diagnosi	Esame delle urine					Ricerche sul sangue					
			P. S.	Albumina	Reazione del sangue (Adler)	Cilindri	Globuli rossi	Azotemia espressa in urica gr. %/100	Reaz. xantoproteica	Acetone + acido diacet. mg. %	Acido β -ossibutirr. mg. %	Totale Chetonomia mg. %	Quoz. chetonemico
8	Rigo G.	Glomerulonefrite a focolato	1012	Lievi tracce	+++	++ ialino-gran.	+++	0,33	17	0,56	7,25	7,81	12,94
9	Pier. L.	Glomerulonefrite acuta	1016	Lievi tracce	—	—	—	0,47	16	0,77	2,00	2,77	2,59
10	Mara A.	Nefrite acuta in puerpera	1033	Tracce	+++	+++ gran. e ialino-gran.	++ ben conservati	1,04	—	3,53	9,37	12,90	2,65
11	Marc. A.	Nefrite - diabete	1018	4,5 %/100	++	++ fram. ialino e ialino-gran.	++ decol.	0,54	24	0,71	5,62	6,33	7,91
12	Rega. R.	Glomerulonefrite diffusa acuta	1016	Tracce minime	++	—	++ decol.	0,30	—	3,99	12,13	16,12	3,64
13	Righ. L.	Nefrite acuta in sepsi	1018	1,75 %/100	++++	++	+++	4,33	35	2,76	12,62	15,38	4,57

TABELLA N. 5.

Numero	Nome	Diagnosi	Esame delle urine					Ricerche sul sangue					
			P. S.	Albumina	Reazione sanie (Adler)	Sedimento		Azotemia espressa in urea gr. ‰	Reaz. xanto proteica	Acetone + acido diacet. mg. ‰	Chetonomia		
						Cilindri	Globuli rossi				Acido β -ossibutir. mg. ‰	Totale mg. ‰	Quoz. chet. nemico
1	Boar. M.	Iperensione. Sclerosi renale	1006	Tracce lievis.	+	+ ialini	+ alterati	0,24	25	3,28	15,50	18,78	4,72
2	Pani. F.	Nefrite cronica	1010	Tracce evidenti	++	+ granulosi	++ ben conservati	1,33	24	0,66	9,25	9,91	14
3	Bort. G.	Nefrite cronica	1008	2,5 ‰	+++	++ ialini e ialino-gran.	++	0,72	28	0,62	4,75	5,37	7,66
4	Pina M.	Iperensione arteriosa. Nefrosclerosi	1012	1,3 ‰	—	+++ ialini e ialino-gran.	—	0,76	—	1,02	3,88	4,90	3,80
5	Flor. F.	Nefrite cronica iperazotemica	1019	Tracce evidenti	++++	+++ ialini e ialino-gran.	+++ alterati e decolorati	1,60	120	2,50	7,24	9,74	2,89
5 <i>bis</i>	»	Nefrite cronica iperazotemica	1020	• Tracce evidenti	++	+ fram. ialini e ialino-gran.	++ decolorati	2,16	125	1,89	6,99	8,88	3,69
6	Fala. M.	Nefrosclerosi. Micardite	1010	—	—	++ ialini e ialino-gran.	—	0,32	—	2,86	11,50	14,36	4,02
7	Baga G.	Nefrite cronica	1025	13 ‰	+++	+++ granulosi	rari +	3,34	65	4,60	16,24	20,84	3,53

TABELLA N. 6.

Numero	Nome	Diagnosi	P. S.	Esame delle urine				Ricerche sul sangue.					
				Albumina	Reazione del sangue (Adler)	Sedimento		Azotemia espressa in urea gr. ‰	Reaz. xanto-proteica	Chetonomia		Quoz. chetonemico	
						Cilindri	Globuli rossi			Acetone + acido glucet. butirr. mg. ‰	Acido possib. Totale mg. ‰		
1	Brus. S.	Nefrosi lipoidea . . .	1026	8 ‰	—	++ talino e ialino-gran.	—	0,24	24	0,97	7,87	8,84	8,11
2	Marc. G.	Nefrosi	1020	10 ‰	++	—	+ ialterati	0,42	28	1,33	3,25	4,58	2,44
3	Bore. T.	Nefrite. Nefrosi luetica	1010	3,75 ‰	+++	+ frammenti granulosi	+++ in parte conservati	0,69	38	8,80	33,76	42,56	3,83
4	Ross. E.	Cistopielite. Idronefrosi sinistra	1009	Tracce evidenti	++	—	++ ben conservati	—	—	3,47	9,62	13,09	2,77
5	Zert. S.	Cistite da colibacillo	1012	Tracce lieviss.	—	—	—	—	—	1,84	5,50	7,34	2,98
6	Cont. G.	Cistopielite	1020	Tracce evidenti	+++	—	—	0,66	34	8,18	15,75	23,93	1,92

CONSIDERAZIONI E CONCLUSIONI

Esaminiamo ora attentamente i risultati ottenuti e cerchiamo di rilevare i dati che possono riuscire di particolare interesse per l'interpretazione delle ricerche eseguite.

Nella tab. N. 4 noi troviamo che 6 casi (N. 1-2-4-10-12-13) dei 13 affetti da forme renali acute, presentano un aumento dei corpi chetonici totali che si accompagna per lo più con un quoziente chetonemico alto. Questa coincidenza indica che tale aumento è dovuto per la massima parte ai valori della frazione dell'acido β -ossibutirrico.

Dall'esame della tab. N. 5 possiamo rilevare che 4 casi su 7 portatori di nefropatia cronica presentano un aumento dei corpi chetonici totali. Di questi però tre (N. 1-6-7) hanno un quoziente chetonemico piuttosto basso ciò che dimostra che entrambe le frazioni sono aumentate mentre il quarto (N. 2) si accompagna a quoziente altissimo, perchè l'aumento è quasi tutto dovuto all'acido β -ossibutirrico. Se la pochezza dei casi non ce lo vietasse potremmo affermare che oltre la metà dei nostri nefritici cronici presenta un aumento notevole dei corpi chetonici.

Nella tab. N. 6, in cui figurano delle nefrosi ed alcune altre forme morbose delle vie urinarie, troviamo che tre (N. 3-4-6) dei sei casi presentano un notevolissimo aumento dei corpi chetonici totali accompagnato da un quoziente chetonemico piuttosto basso.

Considerando invece globalmente i risultati ottenuti in tutti i casi di nefropazienti da noi presi in esame, possiamo concludere che nel 50 % esiste un aumento evidente e notevole dei corpi chetonici.

L'entità della lesione renale e la presenza o meno di segni deducibili dai comuni esami di laboratorio di cui sono corredate le nostre tabelle crediamo non costituiscano elementi indispensabili per determinare tale aumento. Infatti vediamo casi con forte albuminuria accanto a casi con tracce lievissime di albumina che possono accompagnarsi per esempio con un aumento dei corpi chetonici ed al contrario casi che presentano le stesse alterazioni delle urine accompagnarsi con valori chetonemici normali.

Analoga considerazione si può fare raffrontando il valore dell'azotemia con quello della chetonemia. A valori alti di azotemia corrispondono è vero valori alti di chetonemia in alcuni rari casi (ad es. N. 10 e 13 della tab. N. 4; N. 7 della tab. N. 5; N. 3 e 6 della tab. N. 6), ma di contrapposto vi sono chetonemie alte con azotemie perfettamente normali (casi N. 1-2-4-12 della tab. N. 4; casi N. 1-6 della tab. N. 5).

Tale considerazione ci fa pensare per analogia a quanto ha riscontrato il COSTA. Quest'Autore ha rilevato che in generale l'acidosi è più spiccata nei casi con contemporanea ritenzione azotata, ma non si può ammettere — egli dice — un parallelismo assoluto di evoluzione tra i due fatti (acidosi e azotemia) anzi sarebbe erroneo credere che il tasso dell'azotemia possa far presumere il tasso dell'acidosi. Egualmente noi crediamo che sarebbe erroneo pensare che il tasso della azotemia possa far presumere quello della chetonemia.

Troviamo acconcio a questo punto far rilevare che sarebbe stato di grande interesse poter esaminare comparativamente negli stessi soggetti i dati riguardanti lo stato dell'equilibrio acido-base per vedere se almeno nei casi in cui abbiamo trovato una iperchetonemia vi fosse una corrispondente iperacidosi.

È bene far presente che in tutti i malati presi in esame le condizioni del fegato erano più o meno ben conservate ad eccezione che nel caso N. 3 della tab. N. 6 (nefrite-nefrosi in luetica) in cui certamente il fegato doveva essere profondamente leso, considerazione questa che ci può spiegare anche i valori altissimi della chetonemia riscontrata.

Così stando le cose dobbiamo dedurre che, almeno nel 50% dei casi, una lesione renale porta quasi necessariamente ad una iperchetonemia totale e, nel maggior numero di essi, tale iperchetonemia si accompagna con quoziente chetonemico alto, ciò che dimostra che l'aumento è dovuto principalmente alla frazione dell'acido β -ossibutirrico. Volendo tentare una interpretazione di questi fatti potremo pensare che la lesione renale impedisca la neutralizzazione delle valenze acide e quindi dei corpi chetonici che come è noto sarebbero rappresentati quasi esclusivamente dall'acido β -ossibutirrico; da ciò quindi la comparsa in circolo di un'aliquota molto alta proprio di tale frazione.

Non possiamo pensare che l'iperchetonemia sia dovuta al digiuno perchè tutti i nostri malati vennero esaminati dopo un lungo periodo di degenza quando cioè non erano certamente nè da poco nè da tanto tempo a digiuno. D'altra parte escludiamo che sul fenomeno abbia avuto influenza la dieta tenendo presente che la comune dieta dei nefritici non è per niente affatto chetogena.

Più plausibile ci sembra l'ipotesi che l'iperchetonemia sia espressione di una semplice ritenzione renale. L'alterazione del rene renderebbe tale organo incapace di far passare i corpi chetonici attraverso il suo filtro. L'attendibilità di quest'ultima ipotesi potrebbe essere messa in evidenza da eventuali ricerche comparative eseguite dosando contemporaneamente la chetonemia e la chetonuria.

Possiamo pensare infine, e ci sembra di essere così più vicini al vero, che la lesione renale inibisca l'azione chetolitica di tale organo. Ulteriori ricerche condotte con mezzi di indagine più vasti, quali ad esempio la « curva chetonemica da carico », auspicata e già sperimentata su vasta scala dall'ANTOGNETTI e collaboratori (curva da somministrazione orale di aceto-acetato sodico opportunamente preparato: ANTOGNETTI, NOVELLI) potranno far più luce sul meccanismo d'azione del processo chetolitico che si compie nel rene e conseguentemente potranno darci maggior ragione dei riflessi che sull'acetonemia apportano le lesioni di quest'organo.

A conclusione di quanto sopra abbiamo esposto possiamo fissare alcuni punti principali:

- 1) Nel 50 % dei nefropazienti da noi presi in esame esiste un aumento dei corpi chetonici del sangue.
- 2) Tale aumento è indubbiamente più marcato nei casi in cui le lesioni renali e lo stato generale dei pazienti sono molto gravi.
- 3) Pur tuttavia non si può stabilire un parallelismo netto tra carattere della lesione renale (nefropatie acute o croniche o lesioni di altri tratti delle vie urinarie) ed entità della chetonemia.
- 4) Non si può stabilire neanche un rapporto fra alterazioni dell'urina, dell'azotemia e della reazione xantoproteica ed i valori chetonemici.
- 5) Molto spesso l'iperchetonemia si accompagna ad un quoziente chetonemico alto, ciò che sta ad indicare che essa è dovuta per lo più ad aumento dell'acido β -ossibutirrico.
- 6) I valori chetonemici più alti da noi ottenuti si riferivano ad un soggetto affetto da « nefrite e nefrosi in luetico » nel quale alla lesione renale gravissima si accompagnava certamente un'alterazione epatica notevole.
- 7) Tali risultati fanno pensare che effettivamente la lesione renale influisca sul processo chetolitico del rene nel senso di una soppressione o almeno di una diminuzione di esso con conseguente aumento dei chetoadidi in circolo.

RIASSUNTO: Gli AA. prendono in esame il comportamento della chetonemia in numerosi casi di nefropazienti esaminandola comparativamente con i rilievi clinici e con alcuni dati di laboratorio quali l'esame d'urina, l'azotemia, la reazione xantoproteica. I valori della chetonemia vengono espressi in mg di acetone + acido acetocetico, acido β -ossibutirrico, corpi chetonici totali e vengono seguiti dal quoziente chetonemico.

Dopo un breve cenno sul metodo di indagine usato ed il suggerimento di alcuni accorgimenti utili per ottenere valori quanto più possibile vicini alla realtà, passano ad esporre i risultati ottenuti. Su di essi concludono che nel 58% dei pazienti presi in esame esiste un aumento dei corpi chetonici nel sangue, aumento indubbiamente più marcato nei casi in cui lo stato della lesione renale è più grave, pur non potendo stabilire un parallelismo tra valore chetonemico e carattere della lesione stessa (nefropatie acute e croniche o lesioni di altri segmenti delle vie urinarie), nè potendo stabilire un rapporto tra esso e le alterazioni dell'urina, dell'azotemia, della reazione xantoproteica. Molto spesso la iperchetonemia si accompagna a quoziente chetonemico alto, ciò che dimostra che essa è dovuta per lo più all'aumento dell'acido B-ossibutirrico.

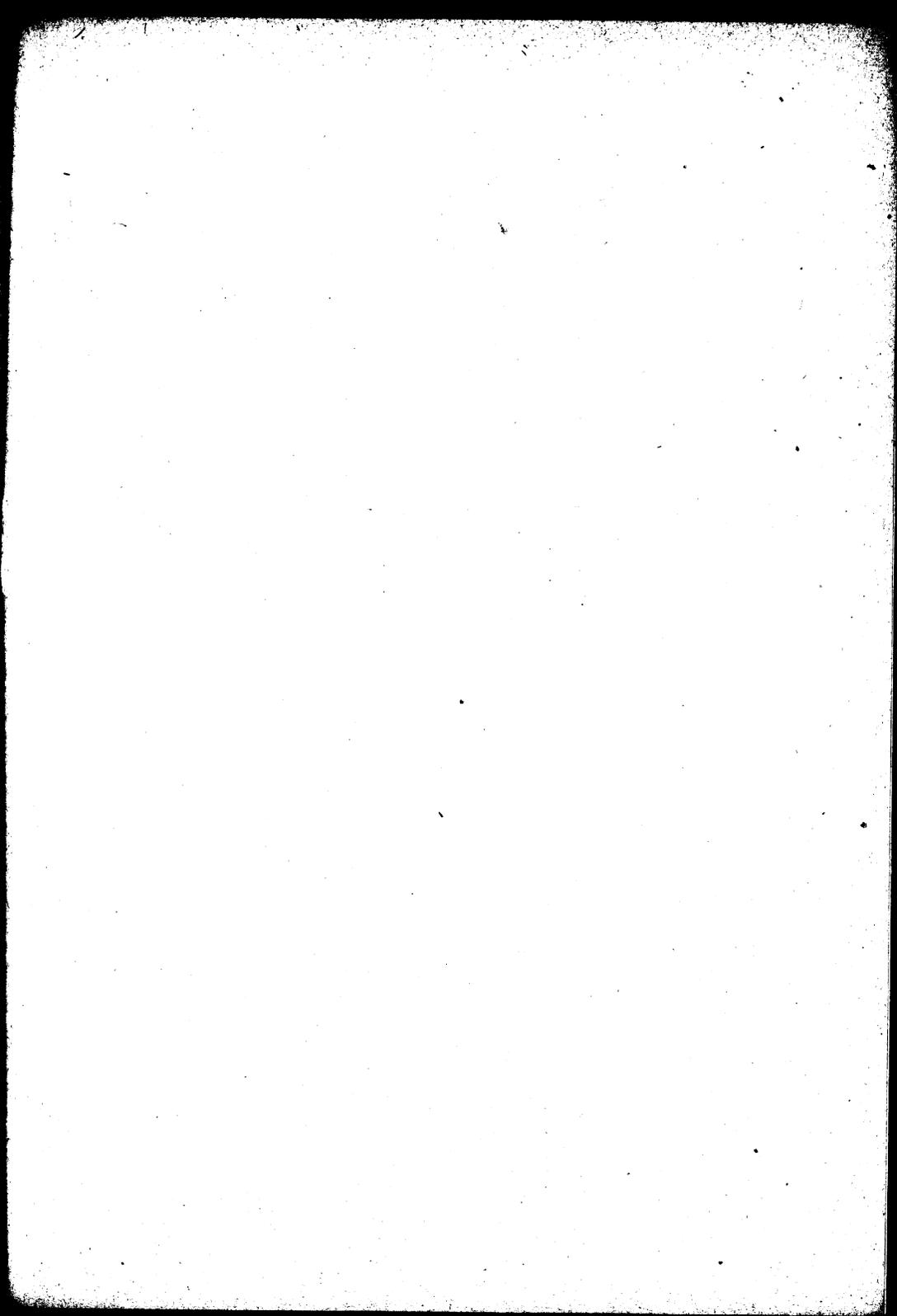
La maggior parte dei risultati ottenuti sembra possa dare valore all'ipotesi che la lesione renale influisca sul processo chetolitico del rene nel senso di una soppressione o almeno di una diminuzione di esso con conseguente aumento più o meno evidente dei chetoacidi in circolo.

BIBLIOGRAFIA

- ANTOGNETTI L. e NOVELLI E., *Iperchetonemia sperimentale. Applicazioni alla Clinica e alla Fisiopatologia*. « Arch. p. lo studio d. fisiopatol. e clin. del ricambio »; A. VIII, f. III, p. 133, 1940.
- ANTOGNETTI L., *Fisiopatologia, sperimentale e clinica, dei corpi chetonici*. « Min. Med. »; A. XXXII, v. 1º, n. 11, p. 261, marzo 1941.
- BARBARO-FORLEO G., *Sulle chetosi non diabetiche degli adulti*. « Arch. di Pat. e Clin. Med. »; XVIII, fasc. I; febbrajo 1938.
- BERG, « Klin. Woch. »; 2º, p. 1621, 1930.
- FOATTINI e SALARIS, *Contributo allo studio della chetonemia in condizioni normali e patologiche*. « Clin. Med. Ital. »; fasc. 12, 1931.
- CACCURI S., *Modificazioni della chetonemia nell'intossicazione sperimentale da acetone*. « Bioch. e Terap. Sper. »; A. XXIV, p. 169, 1937.
- COSTA R., *Lo stato acidosido nelle nefropatie*. « L'Ospedale Maggiore Milano »; p. 523, 1931.
- DEMANTO, « Rev. Brasil. Med. e Pharm. »; X, 45; 1934.
- DOMINICI e OLIVA, « Minerva Medica »; n. 10, bibliografia, 1932.
- CHERARDINI G. e BRASI M., *La chetonemia spontanea e provocata nella insufficienza epatica*. « Arch. per lo studio della fisiopatologia e clinica del ricambio »; A. I, 1933.

- GHERARDINI G. e BRASI M., *Chetogenesi ed insufficienza epatica*. « Min. Med. »; vol. 1º, n. 1, 6 gennaio 1933.
- GOTTSCHALK, « Dtsch. Arch. Klin. Med. »; CLXI, 84, 1928.
- GOTTSCHALK e SPRINGHORN, « Klin. Woch. »; I, 1208, 1931.
- JADASSOHN, « Schweiz. Med. Woch. »; LIV, 1034, 1924.
- MONTICONE C., *La chetonemia nelle lesioni sperimentali del rene*. 1) *Azione della irradiazione dei reni con raggi X nella chetonemia dei conigli*. « Atti del XVI Congr. della Soc. It. di Urol. - Torino »; ottobre 1937.
- *La chetonemia nelle lesioni sperimentali del rene*. 2) *Azione della nefrectomia e resezione del rene superstite nel coniglio*. « Arch. It. di Med. Sperim. »; 4 gennaio 1939.
- OLIVA e BARENGHI, *Contributo alla fisiopatologia dei corpi chetonici. Sulla chetogenesi extraepatica*. « Arch. per le Scienze mediche »; v. LX, fasc. 1º, luglio 1935.
- RHAMY, « I.A.M.A. », A. LVIII, 628, 1912.
- RIVOLTA C., *Guida metodica all'esame funzionale degli organi interni*. Edito a cura del Dott. L. Zambelletti, 1939.
- RONDONI, *Elementi di biochimica*. U.T.E.T., 1935.
- SISTO P., *Microscopica e chimica clinica*. U.T.E.T., 1929.
- SLOSSE, « Presse Méd. », n. 1, 662, 1936.

98015



345202

