

UNIVERSITA' DI TORINO

- Istituto di Patologia Speciale Medica -

=====

(Direttore: PROF. P.SISTO)

RICERCHE SULLA FUNZIONALITA' GLOMERULARE E TUBULARE IN
RAPPORTO ALLA SECREZIONE IDRICA ED UREICA IN SOGGETTI
PATOLOGICI

TESI DI LAUREA

Antonio Vercellone

I N T R O D U Z I O N E

Le basi teoriche della teoria di R e b b e r g

L'importanza fisiologica dell'emuntorio renale si manifesta, come è noto, attraverso il mantenimento e la stabilizzazione dei tre grandi equilibri organici: equilibrio osmotico, acido-basico e idrosalino, che sovrintendono alla normale regolazione degli scambi emotissurali.

A tale processo il rene provvede con un complicato processo di escrezione, la cui risultante, l'urina, contiene in normali condizioni, acqua, sali ed i prodotti ultimi del ricambio proteico, mentre i prodotti ultimi del ricambio lipidico e glicidico vengono escreti sotto forma di acqua e di anidride carbonica dall'apparato polmonare.

L'urina è quindi la risultante di un processo di escrezione; ma tale processo sovrintendendo a loro volta intimi meccanismi, non tutti ben noti, la cui identificazione e soprattutto la cui interpretazione, sono da più di cent'anni argomento di studio e di discussione; La funzione renale divenne oggetto di ricerche fino dal 1842, quando il BOWMANN dimostrò istologicamente esistere una continuità fra corpuscoli malpighiani e tubuli. Sulla base di questa osservazione quest'A. formulò una teoria, fondata essenzialmente su dati istologici, e che ammette un'attività e-

scrittrice sia da parte del glomerulo che da parte del tubulo renale; nel primo avverrebbe la escrezione di acqua e di sali, mentre al secondo spetterebbe l'escrezione degli altri costituenti urinari.

Alla teoria del Bowmann fece riscontro, due anni più tardi, la teoria del fisiologo LUDWIG che appoggia su basi puramente fisiche. La corrente sanguigna nel passaggio dal vaso afferente, relativamente ampio, ai capillari del glomerulo, al vaso efferente più stretto dall'afferente e a pareti muscolari esercita, per le suddette condizioni anatomiche, una pressione piuttosto forte sui vasi delicati dei capillari glomerulari stessi. Per tale motivo ha luogo attraverso la parete capillare la filtrazione di tutti gli elementi in soluzione nel sangue escluse le proteine, le cui macromolecole vengono trattenute dalla membrana glomerulare. Ma questo liquido, defluendo dal glomerulo nel tubulo, si trova in rapporto - intermediaria la parete tubulare - col sangue che, provenendo dal glomerulo dove ha subito una perdita di acqua, è più concentrato di esso e possiede quindi una potenzialità osmotica assai elevata. Avrà quindi luogo tra liquido tubulare e sangue peritubulare un riequilibrio osmotico, con recupero di acqua da parte del sangue peritubulare e relativa concentrazione dell'urina tubulare.

Solo più tardi (1873) la teoria vitalistica del Bowmann viene rielaborata e modificata dall'HEIDENHEIM: secondo questo A. l'attività cellulare del glomerulo provvederebbe all'escrezione di alcune sostanze (acqua ed NaCl) mentre le cellule del tubulo sa

rebbero addette all'escrezione dei prodotti di decomposizione del metabolismo proteico e di altri estranei al metabolismo.

L'antitesi tra la concezione meccanicista di Ludwig e la concezione vitalistica di Bowmann-Heidenheim, viene in un certo senso conciliata dal CUSHNY e modificata in una teoria che, sebbene molto discussa e non accettata da tutti predomina tuttora nel campo fisiopatologico e clinico.

Cushny, seguendo Ludwig, ammette che il fatto iniziale nella formazione di urina sia la filtrazione del plasma sanguigno attraverso la capsula glomerulare con conseguente formazione di una preurina priva di proteine e costituita di acqua, sali, prodotti vari del ricambio azotato e non azotato. Questi componenti urinari, passati nei tubuli, non vengono eliminati completamente ma attraverso un riassorbimento elettivo lungo l'apparato tubulare, effettuato dall'attività degli epitelii tubulari, vengono in parte reimmessi nel circolo sanguigno in quantità diverse, a seconda della maggiore o minore utilità di tali sostanze in rapporto alle necessità dell'organismo. Secondo questo A. i componenti del filtrato glomerulare vengono distinti in due categorie:

- 1) sostanze solide, che vengono riassorbite dai tubuli, a meno che nel sangue e quindi nel filtrato glomerulare, non ve ne sia una quantità superiore ad una certa concentrazione oltre la quale esse vengono in parte escrete colle urine.
- 2) sostanze non solide che vengono escrete sinchè nel sangue non ne restano che minime quantità.

I presupposti teorici di Dr Cushny ottennero conferma da ricerche sperimentali e da osservazioni istofisiopatologiche. Nel 1924 WEARN e RICHARDS riescono, mediante la puntura della capsula glo

merulare delle rane, a raccogliere una quantità di preorine sufficiente per essere sottoposta ad analisi. L'orina capsulare venne riscontrata priva di proteine, mentre il glucosio ed i cloruri erano presenti. Tali sostanze non vennero più riscontrate nell'orina vescicale. Quando i metodi analitici di dosaggio biochimico poterono essere adattati all'esame delle piccole quantità di preorina ottenute mediante la puntura capsulare, la composizione quantitativa, oltre che qualitativa, del filtrato glomerulare poté essere chiarita. Gli stessi AA. poterono così accertare che il liquido capsulare conteneva urea, glucosio, fosfati organici, sodio, creatinina, acido urico in concentrazioni eguali a quelle del plasma, mentre i cloruri ne erano in concentrazione del 15% superiore. Tale comportamento dei cloruri è di difficile interpretazione e sarebbe, secondo gli AA., da ascrivere ad un effetto tipo Donnan, verificantesi nella capsula glomerulare.

Tali ricerche confermavano pertanto uno dei pilastri su cui poggia la teoria di Cushny e cioè essere il filtrato glomerulare un ultrafiltrato plasmatico colloidoprivo, contenente sostanze cristalloidi in concentrazione uguale che nel plasma.

Ora gli esperimenti qualitativi di Wearn e Richards, basati sul confronto fra orina capsulare e orina vescicale, ammettono la possibilità di un riassorbimento tubulare di cloruri e glucosio. La localizzazione dei processi di riassorbimento tubulare è stata accertata mediante la puntura esplorativa dei tubuli renali della rana e mediante la perfusione delle sezioni isolate dei tubuli.

Nel 1910 NISHI, esaminando i reni di topo, notò che la porzione corticale conteneva glucosio, mentre la porzione midollare ne era del tutto priva. L'A. pensò che il glucosio venisse riassorbi

to nelle porzione corticale del tubulo.

Successive ricerche dimostrarono che il riassorbimento del glucosio ha luogo nella metà prossimale del primo tubulo contorto e gli stessi risultati si ottennero mediante esperimenti di perfusione. Nella stessa zona venne dimostrato il riassorbimento dei cloruri.

Più complesso è il problema dell'esistenza o meno di una secrezione tubulare: decisive a tale riguardo sarebbero le esperienze di CHAMBERS praticate nel 1935 mediante culture in vitro dei tessuti. Allo scopo di studiare la funzione del tubulo prossimale questo A. impiantò su ordinarie culture tissurali frammenti di mesonefro di polle ed a queste aggiunse soluzioni colorate varie e di diversa concentrazione. Si poté così sottoporre ad esame diretto l'attività secretoria tubulare inquantochè nei segmenti isolati le estremità libere si rigenerarono formando così cisti chiuse ed il progressivo accumularsi del colore poté essere microscopicamente osservato.

L'A. ebbe così modo di osservare che alcune sostanze colorate (es. rosso fenolo) vengono escrete dalla porzione prossimale del tubulo, nel lume tubulare, vincendo una concentrazione ed una pressione sempre crescente.

Nell'uomo e negli antropoidi è discusso se esista un'attività secretrice tubulare. Secondo alcuni AA. la creatinina verrebbe secreta dal tubulo, il che è contestato da EKEHORN. Non venne dimostrata nei mammiferi la secrezione tubulare dei normali componenti urinari, mentre tale possibilità si esplicherebbe per l'eliminazione di sostanze estranee all'organismo.

Se si ammette in via teorica che una determinata sostanza filtrata dal glomerulo, non venga riassorbita dal tubulo, ma sia

totalmente escreti coll'urina ne risulta che la quantità di sostanza filtrata attraverso il glomerulo nell'unità di tempo debba logicamente corrispondere alla quantità di sostanza contenuta nell'urina emessa nello stesso tempo. Poichè la concentrazione della sostanza nel filtrato corrisponde esattamente alla concentrazione della stessa sostanza nel plasma sanguigno, ne consegue che la quantità di sostanza emessa nell'unità di tempo corrisponderà al prodotto della quantità del liquido filtrato nell'unità di tempo per la concentrazione della sostanza stessa nel plasma. Tale prodotto corrisponde alla quantità di sostanza eliminata coll'urina nell'unità di tempo il cui valore è determinabile moltiplicando la diuresi/minuto per la concentrazione urinaria della sostanza. Dei quattro termini considerati (quantità di filtrato glomerulare nell'unità di tempo, concentrazione plasmatica della sostanza, diuresi/minuto, concentrazione urinaria della sostanza) gli ultimi tre sono noti, e quindi anche il primo (quantità di filtrato glomerulare) è determinabile.

E' possibile in tal modo valutare la quantità di preorina filtrata in un minuto attraverso i capillari glomerulari: sottraendo da detto valore quello della diuresi/minuto è possibile calcolare l'entità del riassorbimento tubulare nell'unità di tempo.

Tale è il principio di REBBERG per il calcolo del filtrato glomerulare e del riassorbimento tubulare.

Rebberg ed HOLTEN ebbero la possibilità di constatare che la creatinina è un corpo nei riguardi del quale i tubuli sono assolutamente impermeabili. Per tale motivo elaborarono un metodo per il calcolo della filtrazione glomerulare e del riassorbimento tubulare basato sul dosaggio della creatinemia e della creatinuria in seguito a somministrazione di una certa quantità di creatinina

al paziente.

Tale metodo fu sottoposto a critiche, specialmente per opera di MEANWHILE e CHASIS che nel 1933 dimostrarono che nell'uomo la creatinina esogena non è escreta solo per filtrazione ma in parte anche per secrezione. Ciò venne successivamente confermato dallo studio dell'escrezione della creatinina esogena prima e dopo somministrazione di florizina che, come è noto, blocca la funzione del tubulo. Si vide in esperienze comparative che la clearance della creatinina esogena, dopo somministrazione di florizina è minore della clearance effettuata prima della somministrazione della stessa. Per tali motivi venne abbandonato il metodo originario di Holten e Reberg e sostituito dal metodo basato sulla determinazione della creatinina endogena. Numerose ricerche - che qui non staremo a riferire - vennero istituite allo scopo di stabilire se la creatinina endogena venga escreta o meno dai tubuli e se venga o meno riassorbita dagli stessi.

La questione si può considerare risolta dall'esperimento di POULSSON. Tale esperienza si basa sul fatto, ormai bene accertato, che il glucosio è filtrato dai glomeruli e, in condizione normale, completamente riassorbito dai tubuli: ciò esclude automaticamente ogni possibilità di escrezione della sostanza da parte dei tubuli stessi. È noto che la florizinazione paralizza completamente il riassorbimento tubulare del glucosio, il che significa che in tali condizioni il glucosio urinario corrisponde esattamente al glucosio filtrato, e quindi, sotto azione della florizina, la clearance del glucosio corrisponde esattamente al volume del filtrato glomerulare. Ora, il Poulsson ha dimostrato che in queste particolari condizioni, la clearance del glucosio è assai vicina

- se non del tutto uguale - a quella della creatinina. Ciò significa che la creatinina non è escreta nè riassorbita dai tubuli. **Es**

Il potere determinare la quantità di filtrato glomerulare e di riassorbimento tubulare nell'unità di tempo, assume una grande utilità specie per quel che riguarda lo studio del comportamento dell'attività glomerulare e tubulare del rene nei confronti dei singoli costituenti erinari, sia in condizioni fisiologiche che in condizioni patologiche.

Conoscendo il volume del filtrato glomerulare, la diuresi/minuto e la concentrazione di una determinata sostanza, sia nel plasma che nell'urina si può facilmente determinare:

- 1) quanta di questa sostanza filtri attraverso i glomeruli in un minuto; il che si ottiene moltiplicando il volume del filtrato glomerulare per la concentrazione plasmatica della sostanza.
- 2) quanto di questa sostanza venga escreta in un minuto; il che si ottiene moltiplicando il volume urina/minuto per la concentrazione urinaria della sostanza
- 3) quante di questa sostanza venga riassorbita dai tubuli; il che si ottiene sottraendo dal primo valore il secondo.

Nel 1926 Røbbert, mediante l'applicazione del metodo citato per la determinazione del filtrato glomerulare e del riassorbimento tubulare, ebbe modo di studiare attraverso a quali modalità avvenisse nel rene normale l'escrezione dei cloruri e dell'urea. Osservò così che i cloruri, qualora si trovino nel siero di sangue in quantità minore ai 375 $\text{mg.}\%$ vengono riassorbiti totalmente assieme alla maggior parte dell'acqua. Nei riguardi dell'urea

notò invece che di essa ne viene riassorbita dai tubuli una frazione proporzionale alla concentrazione della sostanza nei tubuli e dipendente dal grado di permeabilità della membrana tubulare, particolare per ogni sostanza. L'A. stabilì quindi una distinzione tra sostanze soglia e sostanze non soglia, basandosi particolarmente sulle peculiari modalità di riassorbimento dei due ordini di sostanze; infatti mentre le prime vengono riassorbite per attività cellulare propria dei tubuli, un eventuale riassorbimento delle seconde dipende unicamente da un processo fisico-chimico di retrodiffusione. Quest'ultima è il meccanismo proprio del riassorbimento tubolare dell'urea.

HOLTEN e REBERG ritengono che la quantità di urea riassorbita dal tubulo vari col variare del grado di concentrazione dell'urea nella procrina, che a sua volta è strettamente dipendente dal riassorbimento tubolare di acqua. A ciò portano conferma i dati sperimentali di CHASIS e SHMITH e SHANNON.

V. SLYKE, HILLER e MILLER poterono dimostrare sperimentalmente che nelle diuresi abbondanti circa il 40% dell'urea filtrata è riassorbita, e che quando la diuresi diminuisce aumenta la percentuale di riassorbimento.

V. SLYKE e COLL. esaminarono il comportamento dell'escrezione ureica durante le varie intensità di diuresi e stabilirono che per diuresi inferiori a cc 2,5 per minuto, l'escrezione di urea è proporzionale alla radice quadrata del valore della diuresi, mentre, a valori superiori a cc. 2,5, l'escrezione di urea è proporzionale al valore/minuto della diuresi (maximum urea clearance). Negli adulti i valori trovati mediante il metodo della standard clearance (diuresi/minuto inferiore a cc. 2,5 per l') non sono attendibili quando la diuresi è inferiore a cc. 0,35/l'.

Tali sono i fondamenti teorici su cui è basata la prova della "blood urea clearance" secondo la tecnica di Van Slyke, McIntosh.

Le pareti del tubulo offrono una certa resistenza al passaggio dell'urea che si diffonde verso il sangue; però non possono impedirlo completamente poichè l'urea ha una molecola molto piccola e facilmente diffusibile, ed il riassorbimento tubulare di acqua generalmente condensa l'urina in modo da produrre alte concentrazioni di urea. Tale alta concentrazione comporta un'alta pressione di diffusione delle piccole molecole di urea; infatti già una soluzione dell' 1% comporta una pressione di 3,7 atmosfere. Attraversandosi l'urea e l'acqua con una simile forza, sarà impossibile per le cellule tubulari che riassorbono l'acqua separare completamente l'urea dall'acqua riassorbita.

Abbiamo brevemente esposto il principio teorico della teoria di Reberg, la cui fondatezza e la cui importanza nel campo della fisiopatologia e della clinica ha dato origine, particolarmente in quest'ultimo decennio, ad una cospicua serie di ricerche cliniche e sperimentali specie ad opera di AA tedeschi ed americani che qui non stiamo a riportare. Comunque dallo spoglio di numerosi lavori sull'argomento ho tratto la convinzione che esiste nel campo dell'esplorazione funzionale del rene mediante il metodo di Reberg una notevole confusione, determinata in parte dalla congerie veramente imponente di dati sperimentali fra loro contrastanti, in parte dalla prevalente unilateralità di applicazione pratica del metodo nelle varie forme morbide, tendendo la maggior parte dei ricercatori a limitare le proprie osservazioni a determinati gruppi di ammalati, per lo più nefropatici ed in particolare alla sola secrezione idrica.

Per tali motivi ho voluto, per consiglio del mio Maestro, prof. Pietro Sisto, prendere in esame l'argomento, cercando, nel limite del possibile, di estendere la ricerca alle varie affezioni morbose, e, prendendo in considerazione - nei singoli gruppi di pazienti - l'attività funzionale del rene nell'escrezione, oltre che delle sostanze soglia (acqua) anche delle sostanze scoria limitatamente alla principale di esse (Urea).

oooo
oo

M E T O D O L O G I A

S P E R I M E N T A L E

Prima di procedere alla presentazione della casistica studiata ed alla discussione dei risultati ottenuti, ritengo opportuno premettere alcune considerazioni circa il piano di ricerche effettuate e la tecnica usata.

Ho praticato 51 determinazioni, concernenti lo studio delle funzionalità glomerulare e tubulare nei riguardi dell'escrezione idrica ed ureica in un totale di 38 pazienti affetti da forme morbose varie, prevalentemente con alterazione più o meno grave del ricambio idrico.

Sono stati complessivamente studiati:

EPATOPAZIENTI (n.6 casi)

- n.44 - cirrosi colestatica
- n.32 - colecistite
- n.37 - cirrosi epatica
- n.17 - ittero catarrale
- n.21 - ittero catarrale
- n.12 - cirrosi epato-splenomegalica.

NEFROPATICI (n.13 casi)

- n.36 - albuminuria residua da progressa glomerulonefrite
- n.38 - nefrosi lipoidica
- n.29 - glomerulonefrite acuta
- n.26 - albuminuria ortostatica
- n.43 - nefrite cronica in 2° stadio con anemia ipocromica grave
- n.32 - glomerulonefrite cronica e vizio mitralico in luetico
- n.15 - glomerulonefrite acuta in fase di sblocco
- n.16 - glomerulonefrite acuta in fase di sblocco
- n.18 - glomerulonefrite cronica
- n.35 - glomerulonefrite acuta
- n.30 - glomerulonefrite acuta
- n.39 glomerulonefrite cronica (rene grinzo)
- n.14 - rene grinzo pielonefritico

CARDIOPATICI (n.8 casi)

- n.40 - pericardite con anasarca

- n.20 - insufficienza aortica e mitralica scompensata: aritmia totale
- n.11 - aritmia totale
- n.19 - aritmia totale
- n.31 - insufficienza mitralica e scompenso grave di cuore
- n n.45 - ipertensione essenziale
- n.33 - miocardiosclerosi
- n.41 - aritmia totale ed ascite

GASTROPAZIENTI (n. 4 casi)

- n. 8 - ptosi ed ectasia gastrica
- n.23 - carcinoma gastrico
- n.24 - duodenite e colite
- n.42 - neoplasia peritoneale.

EMOPATICI (n. 2 casi)

- n.34 - Morbo di Vaquez
- n. 7 - leucemia mieloide.

ENDOCRINOPATICI (n.4 casi)

- n.28 - sindrome ipopituitarica
- n.10 - diabete mellito
- n25 - diabete mellito
- n.27 - diabete insipido con insufficienza renale

MALATTIE DELL' APPARATO RESPIRATORIO (n.1 caso)

- n. 9 - accesso polmonare

CEREBROPATIE (n.1 caso)

- n.13 - lues cerebri

I pazienti nelle singole tabelle sono distinti col numero di ordine dei protocolli delle mie ricerche. Per i pazienti sottoposti a varie determinazioni accanto al numero d'ordine del paziente è segnato, in caratteri romani, il numero d'ordine di determinazione.

Dal punto di vista tecnico le determinazioni vennero così eseguite: il paziente, digiuno dalla sera precedente, svuota la vescica alle ore 8 del mattino, e l'urina viene gettata. Alle 9 vengono estratti cc.20 di sangue sui quali vengono praticati il dosaggio della creatinemia e dell'urea ipobromitica. Alle 10 vengono raccolte le urine e su di esse vengono determinate:

- 1) la quantità totale (e quindi la diuresi/minuto)
- 2) La creatininuria
- 3) l'urea ipobromitica

Il paziente viene tenuto a letto per tutta la durata delle prove. La creatinine ematica ed urinaria è stata dosata col metodo di Folin che si basa sulla reazione di Jaffè. L'urea sanguigna ed urinaria viene dosata col metodo all'ipobromito, usando l'apparecchio del Dell'Aira.

Per ogni singolo paziente è stato determinato:

- 1) - la creatininuria e la creatininemia
- 2) - l'indice della concentrazione della creatinina
- 3) - il filtrato glomerulare nell'unità di tempo
- 4) - la diuresi/minuto
- 5) - il riassorbimento tubulare
- 6) - la percentuale di escrezione dell'acqua filtrata
- 7) - la percentuale di riassorbimento dell'acqua filtrata
- 8) - l'urea urinaria e sanguigna
- 9) - l'indice di concentrazione ureica
- 10) - la quantità di urea filtrata nell'unità di tempo
- 11) - la quantità di urea escreta nell'unità di tempo.
- 12) - la quantità di urea riassorbita nell'unità di tempo
- 13) - la percentuale di escrezione dell'urea filtrata
- 14) - la percentuale di riassorbimento dell'urea filtrata
- 15) - la concentrazione ureica del liquido tubulare
- 16) - la "blood urea clearance" (b.u.c.)
- 17) - il rapporto tra gli indici di concentrazione della creatinina e dell'urea.

Come verrà successivamente detto, essendo lo scopo di questa trattazione lo studio dei rapporti tra diuresi, filtrazione glomerulare e riassorbimento tubulare idrico (sostanza soglia) ed ureico (sostanze scoria) nelle varie condizioni morbose, ho ritenuto sufficiente per ogni singolo caso utilizzare i seguenti dati:

- 1) - indice di concentrazione della creatinina e dell'urea
- 2) - filtrazione glomerulare idrica ed ureica
- 3) - diuresi idrica ed ureica (valori assoluti)
- 4) - riassorbimento tubulare idrico ed ureico (valori percent.)
- 5) - B.U.C.
- 6) - rapporto fra gli indici di concentrazione.

Nei seguenti capitoli questi dati verranno analizzati e cri

ticati, ho^o cercate nelle ricerche di determinare il valore di ciascuno di essi nel quadro complesso della funzione renale e, nei limiti del possibile, di determinare le variazioni in rap porte, non solo di singoli quadri morbosì, ma anche al decorso della malattia.

Gli altri dati verranno di volta in volta utilizzati come complemento alle ricerche effettuate, a seconda delle esigenze della trattazione ed ai fini dell'inquadramento dei problemi preposti.



ESPOSIZIONE DEI RISULTATI

Dallo spoglio della bibliografia riguardante l'esame funzionale dei reni ho tratte la convinzione che il problema del significato dell'oliguria e della poliuria è stato per lo più trattato in modo unilaterale, malgrado diversi aspetti sotto cui le ricerche vennero condotte.

In linea di massima si può affermare che, sotto il punto di vista della funzionalità renale, la patogenesi dell'oliguria non è stata chiarita, mentre, per quanto riguarda la poliuria, i vari ricercatori si sono dedicati allo studio delle poliurie provocate o mediante carico idrico o mediante somministrazione di diuretici (salini, mercuriali, purinici ecc.). Per quel che concerne oligurie ed oligurie patologiche, le ricerche effettuate si sono per lo più polarizzate allo studio della funzionalità renale nelle nefropatie, essendo trascurati gli altri campi della patologia che producono turbe e comunque influenzano il ricambio idrico.

Si sono pertanto proposte un quesito iniziale di ordine esclusivamente teorico: nel gioco dei due grandi meccanismi regolatori della funzionalità renale (filtrazione glomerulare e riassorbimento tubulare) quali evenienze teoriche possono condizionare una oliguria, una normouria ed una poliuria, e di tali evenienze teoriche quali trovano riscontro nella realtà clinica e quale importanza di ordine funzionale e clinico rivestono?

Premetto^o che, per quanto riguarda il risultato dei miei dati sperimentali, considero oligurici i pazienti che al mattino a digiuno (e precisamente dalle ore 8 alle ore 10) presentano una diuresi/minuto media inferiore a cc.0,7/1', normourici i pazienti la cui diuresi/minuto è compresa fra cc.0,7 e cc.1,2 di urina,

poliurici i pazienti che hanno oltrepassate il valore medio di cc. 1,2 di urina al minuto.

Parlando di normouria mi riferisco a dati puramente quantitativi e numerici, intendendo con tale espressione un'escrezione di urina quantitativamente uguale a quella che si riscontra nell'individuo a rene normalmente funzionante. In pratica si riscontra tuttavia la presenza di normouria a digiuno anche in pazienti affetti da notevoli turbe del ricambio idrico, e persino in pazienti a rene fortemente lesso. (e nelle presentazioni della casistica clinica raccolte ne sono riportati parecchi casi).

Pertanto si potrà considerare fisiologica la normouria (diuresi/minuto a digiuno = cc. 0,7 - 1,2) solo quando ad una attività normofiltrativa glomerulare (cc. 70 - 130/1') si associa una attività norma riassorbitrice tubulare (riassorbimento del 98,7 - 99,2 % dell'acqua filtrata). Tutte le forme di normouria che non rispondono a questi requisiti rientrano nel campo delle normourie patologiche.

In via teorica possiamo pertanto affermare che la normouria pur essendo sempre indice di un equilibrio tra attività glomerulare e attività tubulare, può tuttavia presentare tre meccanismi renali di produzione e cioè

- 1) Aumento del filtrato con parallelo aumento percentuale del riassorbimento.
- 2) Normale filtrato con normale percentuale di riassorbimento.
- 3) Diminuzione del filtrato con parallela diminuzione percentuale di riassorbimento.

Ne denominiamo, con termini più schematici anche se non del tutto esatti le

- | | |
|--------------|--|
| normourie 1) | normourie iperglomerulari ipertubulari |
| normourie 2) | normourie normoglomerulari normotubulari |
| normourie 3) | normourie ipoglomerulari ipotubulari. |

Gli oligurici sono tali in quanto l'equilibrio funzionale glomerulo-tubule è spostato verso destra, con netta preponderanza del fattore riassorbimento sul fattore filtrazione.

Comunque anche tale alterazione diuretica può essere teoricamente condizionata a meccanismi renali di diversa entità.

In teoria si possono verificare le seguenti eventualità:

- 1) Aumento del filtrato con aumento maggiore del riassorbimento percentuale.
- 2) Normale filtrato con aumento del riassorbimento percentuale
- 3) Diminuzione del filtrato con aumento del riassorbimento percentuale.
- 4) Diminuzione del filtrato con normale riassorbimento percentuale
- 5) Diminuzione del filtrato con diminuzione minore del riassorbimento percentuale.

I precedenti tipi di oliguria sono stati così classificati:

- 1) Oliguria iperglomerulare iperglomerulare
- 2) Oliguria normoglomerulare ipertubulare
- 3) Oliguria ipoglomerulare iperglomerulare tubulare
- 4) Oliguria ipoglomerulare normotubulare
- 5) Oliguria ipoglomerulare ipotubulare.

Al contrario di quanto accade negli oligurici nei poliurici si costituisce un'apreponderanza del fattore filtrazione sul fattore riassorbimento, con possibilità di oscillazioni funzionali del complesso glomerulo-tubule, che possono essere in linea teorica così schematizzati:

- 1) Aumento del filtrato con aumento minore del riassorbimento percentuale
- 2) Aumento del filtrato con normale riassorbimento percentuale
- 3) Aumento del filtrato con diminuzione del riassorbimento percentuale
- 4) Normale filtrato con diminuzione del riassorbimento percentuale
- 5) Diminuzione del filtrato con diminuzione maggiore del riassorbimento percentuale.

I vari tipi di poliuria sono stati così denominati:

- 1) Poliuria iperglomerulare ipertubulare
- 2) Poliuria iperglomerulare normotubulare
- 3) Poliuria iperglomerulare ipotubulare
- 4) Poliuria normoglomerulare ipotubulare
- 5) Poliuria ipoglomerulare ipotubulare.

Questa è la classificazione teorica dei vari tipi di diuresi. Vediamo ora, quale corrispondenza possa esistere tra concetti teorici e realtà clinica.

Le 51 determinazioni della funzionalità renale eseguite col metodo di Rebberg sono state distinte a seconda dei valori della diuresi/minuto, in tre categorie (norme-, oligo-, poliurie).

In ciascuna di queste categorie è stata studiata la capacità funzionale di concentrazione tubulare, ordinando le singole determinazioni eseguite secondo i valori decrescenti degli I.C. della creatinina. Accanto ad ogni I.C. è riportate il meccanismo di produzione rispettivamente dell'oliguria, della normouria e della poliuria, determinato dal valore della quantità di filtrato glomerulare e del riassorbimento tubulare percentuale. I risultati sono riportati nella seguente

T A B E L L A 1-a

normouria		oliguria		poliuria	
I.C.	tipo	I.C.	tipo	I.C.	tipo
147,7	ngl. ntb	333,3	ipegl ipertb	65,7	iperagl ipetb
139,8	" "	266,6	" "	49,7	ngl ipetb
131,6	" "	185	" "	49	" "
128,1	" "	104	" ntb	47,6	" "
126,2	" "	95,2	" "	46,2	" "
X100	" "	78,4	" "	27,9	" "
83,2	" "	78,1	" "	27	ipegl ipetb
80,3	" "	77,3	" "	26	ngl "
80,2	" "	76,9	" "	25,8	ipegl ipetb
78	" "	73,9	" "	24,5	ngl "
75,7	" "	69,9	" ipetb	22,2	ipegl "
74	" "	46,1	" "	20	" "
66,9	ipegl ipetb			18,7	" "
58,5	" "			17,8	" "
48	" "			17,3	" "
39,1	" "			16,6	" "
35	" "			9,7	" "
34,4	" "			7,3	" "
19	" "			4,3	" "
13	" "				" "

Le cifre sottelineate corrispondono a casi in cui si è riscontrata iperazotemia.

Lo studio della tabella 1-a (nella quale ngl, ntb, ipergl, ipertb, ipogl e ipotb = rispettivamente norme-, iper-, e ipoglomerulare - e tubulare -) permette di ritenere quanto segue:

Per un I.C. comprese (secondo i dati della nostra casistica) tra 333 e 185 si ha iperfunzione tubulare ed all'iperfunzione tubulare corrisponde sempre ipofunzione glomerulare ed oliguria.

La normale capacità di concentrazione tubulare è determinata da valori di I.C. della creatinina compresi fra 148 e 74. Alla normale funzione tubulare corrisponde sempre attività normofiltrativa nei normeurici ed ipofiltrativa (negli oligurici) del glomerulo.

Non è mai stata riscontrata normale funzionalità tubulare accompagnata ad iperfunzione glomerulare .

Ad I.C. della creatinina inferiore a 70 corrisponde sempre ipofunzione tubulare che può accompagnarsi sia ad ipofunzione glomerulare (nei normeurici, nei poliurici e negli oligurici) che a funzione glomerulare normale ed aumentata (nei soli poliurici).

Dalla tabella 1 possiamo quindi raccogliere le seguenti conclusioni:

3) esista una certa graduazione di rapporti tra funzionalità tubulare e diuresi, rapporti regolati dal seguente schema:

- a - l'iperfunzione tubulare accompagna sempre ipofunzione glomerulare ed oliguria
- b - la normale funzione tubulare si può accompagnare a norme ed ipofunzione glomerulare con relativa normouria ed oliguria
- c - l'ipofunzione tubulare si può accompagnare ad iper-, norme- ed ipofunzione glomerulare con esito rispettivamente in poliuria, normouria ed oliguria.

Tali fatti, sperimentalmente osservati si estrinsecano attraverso una graduazione di rapporti tra tubule e glomerule che sempre secondo i dati della casistica da me raccolta, possono essere schematizzati secondo la Tabella 2 (di cui a pagina seguente)

TABELLA 2

FUNZIONALITA' GLOMERULARE	FUNZION. TUBULARE	DIURESI
aumentata	diminuita	poliuria
normale	normale	normeuria
	diminuita	poliuria
	aumentata	normeuria
diminuita	normale	oliguria
	diminuita	poliuria

Pare perciò logico concludere che col graduare diminuire del la funzionalità glomerulare si aprano maggiori possibilità di o scillazioni della funzionalità tubulare con maggiori possibilità di oscillazioni diuretiche. Vedremo successivamente quale valore attribuire a queste fenomeni.



LA FUNZIONALITA' RENALE IN RAPPORTO ALL'ESCREZIONE
UREICA



Al fine di un migliore orientamento circa il rapporto tra ri cambie idriche e ricambie ureice (limitatamente al campo della funzionalità renale), ho raccolte nella tabella 3 i protocolli delle esperienze riguardanti la filtrazione, l'ecrezione ed il riassorbimento dell'acqua e dell'urea nelle varie categorie di normeurici, oligurici e poliurici, secondo le modalità descritte nel precedente paragrafo.

In ciascuna classe i singoli casi sono stati ordinati a seconda dell'ordine decrescente dell'I.C. della creatinina (I.C.C.)

ed in ogni caso sono stati riportati i valori riguardanti il filtrato glomerulare (F') la diuresi/minute (U') il riassorbimento percentuale di acqua (R%) l'indice di concentrazione ureica (I.C.Ur) la filtrazione di Urea nell'unità di tempo espressa in milligrammi (F'Ur) la diuresi ureica espressa in milligrammi (U'Ur) il riassorbimento percentuale dell'urea filtrata (R%Ur) l'urea-clearance (BUG) il rapporto $\frac{I.C.Ur}{I.C.Ur}$ (R).

I numeri d'ordine che contrassegnano i casi clinici presi in osservazione, corrispondono a quelli riportati a pag. 13 .

TABELLA 3a

(normeuria normoglomerulare normetubulare)

case	ICG	F'	U'	R%	ICUr	F'Ur	U'Ur	R%Ur	BUG	R
17	147,7	118,1	0,8	99,4	51,3	19,8	6,9	65,1	41	2,8
44	139,8	83,4	0,6	99,3	68,3	22,5	11	51,2	40,8	2
21	131,6	113,1	0,86	99,3	52,7	27,7	11,1	60	40,3	2,5
22	128,1	76,8	0,6	99,3	62,5	25,6	12,5	51,2	37,6	2
13	126,2	95,1	0,76	99,2	70,9	26,5	10	43,4	53,9	1,7
8	100	87	0,87	99	78,1	11,9	9,3	21,9	68,1	1,1
24	83,2	65,7	0,79	98,8	61,2	19,6	14,5	26,1	46,8	1,3
28	80,2	64,2	0,8	98,8	36,4	21,2	9,6	54,7	29,1	2,2
12	78	91,2	1,17	98,7						
26	75,7	90,9	1,2	98,7	66,2	15,2	13,3	12,5	79,4	1,1
45	74	103,6	1,3	98,7	42,1	26,2	14,9	43,2	59	1,8

TABELLA 3b

(nemeuria ipoglomerulare ipetubulare)

case	ICG	F°	U°	R°%	ICU _r	FU _r	U°U _r	R°%U _r	BUC	R
19	66,9	48,2	0,72	98,5	47,4	25,5	18,1	29,1	34,2	1,4
9	58,5	62,6	1,07	98,4	38,6	18,8	12,4	34,1	41,4	1,5
43	48	44,6	0,93	98	21,7	15,7	7,1	54,8	20,3	2,1
42	39,4	43,5	1,1	97,5	27,6	14,5	10,1	30,3	30,4	1,4
38	35	35	1	97,2	26,1	14,6	10,9	25,3	26,1	1,3
7	34,4	28,9	0,84	97,1	21,3	11,8	7,2	38,6	17,7	1,6
32	19	20,9	1,1	94,8	10,7	10,7	6	43,9	10,6	1,9
31	13	9,7	0,75	92,4	4,7	10,3	3,7	63,6	3,5	2,7

TABELLA 3c

(oliguria ipoglomerulare ipertubulare)

case	ICG	F°	U°	R°%	ICU _r	F°UR	U°U _r	R°%U _r	BUC	R
36	333,3	66,6	0,2	99,7	300,8	8,3	5	39,8	43,4	1,6
38	266,6	53,3	0,2	99,6	64,1	14,6	3,5	76,1	13,8	4,1
37	185	55,5	0,3	99,5	140	12,3	9,3	24,4	42,11	1,3

TABELLA 3d

(oliguria ipoglomerulare normotubulare)

caso	ICC	F°	U°	R°%	ICU _r	F°U _r	U°U _r	R°%U _r	BUC	R
36 (II)	104	31,2	0,3	99,1	45,2	3,4	1,5	55,9	14,1	2,2
38 (II)	95,2	47,6	0,5	99	45,2	15,6	7,4	52,6	22,6	2,1
40	78,4	39,2	0,5	98,7	67,8	4,3	3,7	13,9	33,8	1,1
23	78,1	39,8	0,51	98,8	50,8	15,6	10,1	35,3	25,8	1,5
36 (III)	77,3	38,6	0,5	98,7	56,2	4,2	3	28,6	27,6	1,4
20	76,9	49,2	0,64	98,7	42,1	14,8	8,1	45,3	27	1,8
29	73,9	24,3	0,33	98,8	29,2	6,6	2,6	60,6	9,5	2,5

TABELLA 3e

(oliguria ipoglomerulare ipotubulare)

caso	ICC	F°	U°	R°%	ICU _r	F°U _r	U°U _r	R°%U _r	BUC	R
11	69,9	46,8	0,67	98,6	30,8	10,1	4,9	51,5	26,6	2,2
34	46,1	27,6	0,6	97,9	39,3	9	7,7	14,4	23,7	1,1

TABELLA 3f

(poliuria iperglomerulare ipotubulare)

caso	ICC	F°	U°	R°%	ICU _r	F°U _r	U°U _r	R°%U _r	BUC	R
15	65,7	147,9	2,25	98,5	26,3	49,4	19,7	60,2	59	2,4

TABELLA 3g
(poliuria normoglomerulare ipotubulare)

caso	ICG	F*	U*	R%	ICU _r	F*U _r	U*U _r	R%U _r	BUG	R
18 (I)	49,7	79,5	1,6	98	17,6	26,6	9,5	64,3	28,3	2,8
33	49	68,6	1,4	98	41,6	24,8	21,1	14,9	58,4	1,1
35	47,6	80,9	1,7	97,9	22,4	37,7	17,7	53	38	2,1
41	24,5	73,5	3	98,9	22,8	14,3	13,3	6,9	68,4	1,07
25(IV)	46,2	129,5	2,8	97,8	31,4	52,4	35,6	32,1	87,9	1,4
25(III)	27,9	83,7	3	96,5	54,1	18,4	35,7	0	162,3	0,51
25(II)	26	78	3	96,2	50	16	30,9	0	150	0,52

TABELLA 3h
(poliuria ipoglomerulare ipotubul.)

caso	ICG	F*	U*	R%	ICU _r	F*U _r	U*U _r	R%U _r	BUG	R
30 (I)	25,8	46,4	1,8	96,2	15,5	10,6	6,4	40,3	28,1	1,6
18(II)	22,2	39,9	1,8	95,5	16	16,7	12,1	27,6	28,9	1,4
32(I)	20	40	2	95	20,1	15,1	5	24,8	30,1	1,3
18(IV)	18,7	46,7	2,5	94,7	10	27,4	14,8	46	25,3	1,3
18(III)	17,8	33,8	1,9	94,4	25,6	14,1	20,4	0	48,6	0,7
39	9,7	16,5	1,7	89,7	2,7	39,5	11,5	71,2	4,8	3,4
27	7,3	16,8	2,3	86,4	5,6	9,9	7,6	24,3	12,8	1,3
14	4,3	5,4	1,25	76,9	1,6	19,7	7,6	61,4	2,1	2,3
10 (I)	27	51,3	1,9	96,3	33,2	12,3	15,1	0	63	0,8
25 (I)	17,3	40,3	2,33	94,3	56	8,2	25,6	0	130	0,31
10 (II)	16,6	35	2,1	94	42,1	9,7	24,5	0	88,4	0,4

Ci proponiamo nel presente paragrafo di considerare i risultati ottenuti con particolare riguardo ai valori riferentesi al comportamento dell'urea.

È innanzitutto rivolta l'attenzione al comportamento della capacità della concentrazione renale nei riguardi dell'urea. Dalla tabella 3 risulta che la capacità della concentrazione dell'urea non procede parallelamente alla capacità di concentrazione della creatinina, il che è dimostrato dal variare del rapporto tra i due indici di concentrazione.

Ritenendo tuttavia che lo studio dei singoli casi di ogni classe non potesse portare a conclusioni del tutto confrontabili, per la presumibile esistenza di un certo grado di variabilità individuale legata ad eventuali fattori intrinseci al soggetto studiato (ad es. particolare orientamento neurovegetativo) ed estrinseci (condizioni ambientali, alimentari, ecc.), ho ritenuto opportuno per ogni singola classe stabilire i valori medi di indice di concentrazione creatinica ed I.C. ureica e confrontare tra loro i dati così ottenuti.

Nell'ambito di ogni classe di individui ho calcolato separatamente i valori degli indici di concentrazione riferentesi ai soggetti diabetici ed agli iperaztemici, e ciò per particolari considerazioni che esporrò successivamente.

I risultati sono riportati nella tabella 4, i cui valori sono disposti a seconda dell'ordine decrescente della media degli I.C. creatinici.

La tabella si presenta come segue:

TABELLA 4

I.C.Cr	I.C.Ur	classe
1) 261,6	134,9	oliguria ipoglomerul.ipertubulare
2) 96,7	59,9	normouria normoglom. normotubulate
3) 83,4	48	oliguria ipoglom. Normotubulare
4) 65,7	26,3	poliuria iperglom. ipotubulare
5) 58	35	oliguria ipoglomer. ipotubulare
6) 48,5	39,3	normouria ipoglom.(normoazotemici) ipotubulare
7) 42,7	26,1	poliuria normoglom. ipotubulare
8) 33,3	45,1	poliuria normoglom.ipotub.(diabetici)
9) 21,7	43,7	poliuria ipoglomer.ipotub.(diabetici)
10) 21,1	12,8	normouria ipoglom.ipotub.(iperazotemici)
11) 15,9	12,9	poliuria ipogl.ipotub.(iperazotemici)

Lo studio della tabella riportata mi permette di rilevare come esista un relativo parallelismo tra il comportamento dei due IC studiati, cui fanno eccezione le classi n.4 (brusca caduta degli I.C. urea), n.8 e n.9 (aumento esplicito dell' I.C. Uree).

Riguardo alla prima vi è da osservare che essendo costituita tale classe da un solo caso (n.15, glomerulonefrite in fase di sblocco) non dà valori attendibili, o quanto meno confrontabili con le altre classi, in cui, come ho precedentemente detto, sono riportati valori medi

Le classi 8 e 9 (diabetici) presentano un comportamento del tutto particolare, in quanto che l'I.C. Ureico risulta maggiore dell'I.C. creatinico. Ma sul particolare e paradossale comportamento di questi pazienti ritornerò in un successivo paragrafo,

allorchè la questione verrà esaminata sotto un punto di vista clinico.

Senza per ora soffermarci su tali deviazioni dalla regola generale, l'esame della tabella 4 porta alle seguenti conclusioni.

L'I.C. Ureico dimostra un certo parallelismo con l'I.C. creatinico. Nei reni normalmente funzionanti il valore dell'I.C. dell'Urea oscilla tra i 40 e i 70 (il che corrisponde a quanto osservato dalla maggioranza dei Ricercatori), salendo al di sopra dei 70 nelle iperfunzioni tubulari (vedi tabella 3a) e scendendo al di sotto di 40 nelle ipofunzioni tubulari (vedi tabella 3 B-E-F-G-H). I diabetici presentano una deviazione da tale comportamento, in quanto l'I.C. ureico è per lo più superiore all'I.C. creatinico. Resta così accertato esistere un parallelismo fra I.C.Cr ed I.C.Ur: ciò è vero solo in via relativa, ma non in via assoluta. Nella tabella seguente sono infatti riportati i dati relativi all'I.C. della creatinina e al rapporto frequente e l'I.C.Ureico

TABELLA 5

t ipo di diuresi	I.C. Cr	$\frac{I.C.Cr}{I.C.Ur}$
oliguria ipoglomerulare ipertubulare	261,6	1,9
normouria normoglomer.normotubulare	96,7	1,8
oliguria ipoglomerulare normotubul.	83,4	1,7
oliguria ipoglomerulare ipotubulare	58	1,6
normouria ipoglomerul.ipotubulare (normoazotemici)	48,5	1,6
poliuria normogl.ipotu.(normoglicem.)	42,7	1,7
normouria ipoglom.ipotub.(iperazotm.)	21,1	1,6
poliuria ipoglom.ipotub. (' ')	15,9	1,2

Risultato evidente dalla tabella 5 come nel normale (avente il I.C.Gr = 100 circa) il rapporto fra i due indici di concentrazione, si aggira sulle cifre di 1,8. Tale rapporto è soggetto a variazioni nel senso di un aumento e di una diminuzione coll'aumentare e rispettivamente col diminuire dell'I.C.Gr e cioè coll'aumentare e col diminuire della attività funzionale tubulare.

La convergenza tra i due indici di concentrazione è massima, approssimativamente 1, nei poliurici con insufficienza renale.

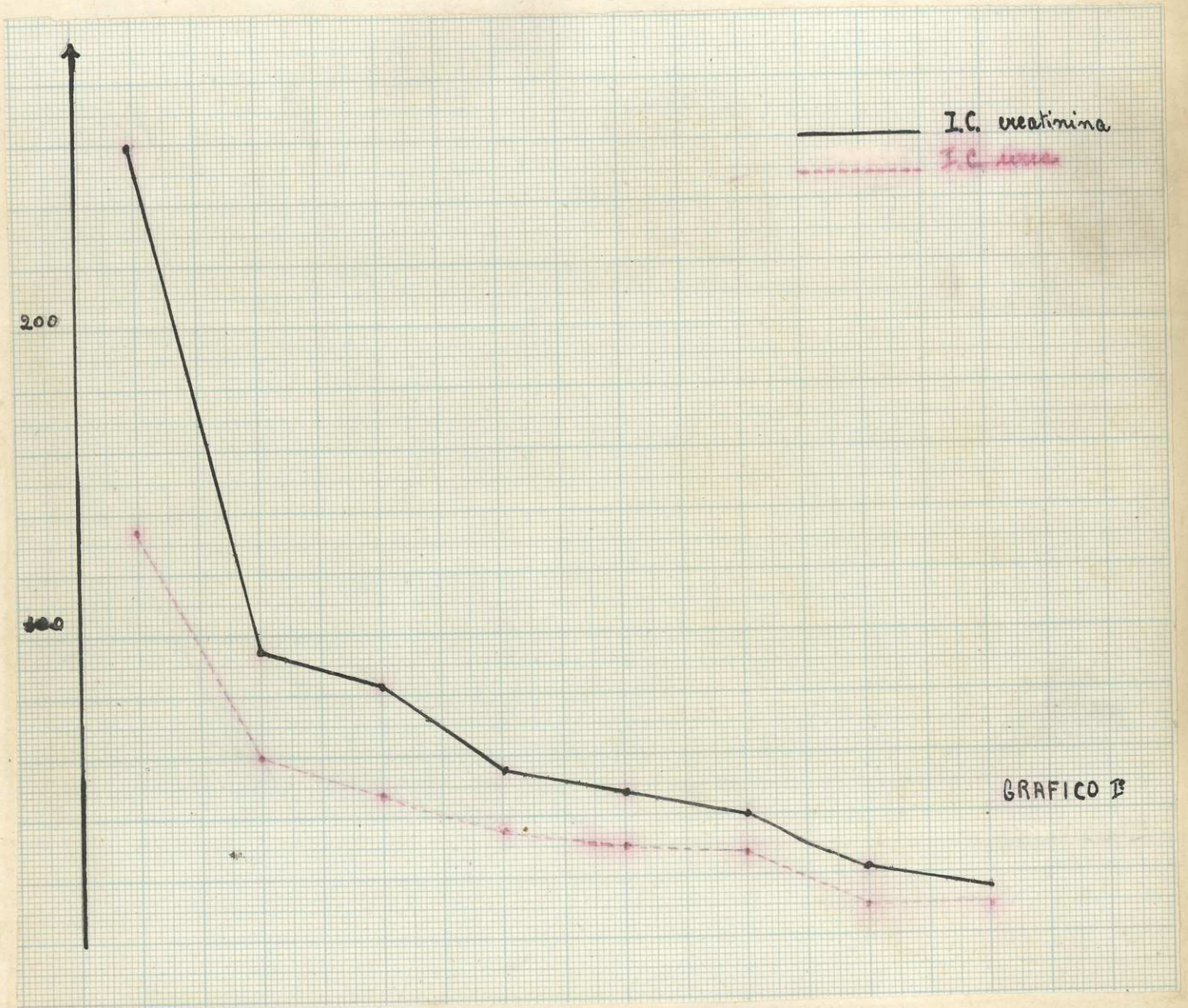
Il graduale convergere dei due indici di concentrazione col diminuire dell' I.C. Creatinina è reso ben evidente dal grafico di cui a pagina 31.

La tendenza alla convergenza delle curve degli I.C. rispettivamente della creatinine e dell'urea, quale si riscontra man mano che diminuisce l'I.C. creatinico, sta ad indicare una progressiva diminuzione del riassorbimento tubulare di urea. Non voglio per ora porre in discussione il controverso problema del riassorbimento tubulare ureico, ma mi limiterò a considerare i valori riscontrati nelle singole classi di pazienti esaminati.

Nelle normourie normo glomerulari normotubulari (vedi tab.3a) si sono riscontrati valori di riassorbimento percentuale ureico (R'_{Ur}) che presentano notevoli oscillazioni (valore massimo = 65,1% - caso 17 - valore minimo = 12,5% - albuminuria ortostatica-).

Dei 10 pazienti esaminati, 5 (nn. 17, 44, 21, 22, 28) presentano valori di riassorbimento ureico superiori al 50%. Notasi che i primi 4 pazienti sono affetti da varie forme di epatopatia il 5° da sindrome ipopituitaria. Gli altri 5 casi presentano valori compresi fra 43,4 e 12,5 (valore medio = 28).

Considerando che dei pazienti normourici studiati una parte (nn. 17, 44, 21, 22, 28) sono affetti da malattie che comportano



sicura alterazione del ricambio idrosalino) epatopatie nei primi 4 casi e sindrome ipopituitaria nell'ultimo caso) possiamo considerare normali i valori di riassorbimento ureico, compreso fra 43,4 e 12,5, valori riscontrati in pazienti a ri cambio idrosalino non alterato.

Possiamo perciò affermare che negli epatopazienti e negli ipopituitarici normcurici è riscontrabile un certo aumento del riassorbimento percentuale ureico.

Nelle normcurie ipoglomerulari e ipotubulari (tabella 3b) tre su otto determinazioni effettuate (n. 19, 9, 42) riguardano pazienti a rene integro e 5 (nn. 43, 38/III, 32/II, 31, 7) si riferiscono a nefropatici o pazienti iperazotemici con va lori di N più o meno elevati.

Nei pazienti a funzione renale integra i valori di $R\%U_r$ oscillano tra 34,1% e 29,1% (valore medio=31).

Negli iperazotemici (ed in questo gruppo sono comprese le iperazotemie sia di origine renale che di origine extrarenale) i valori oscillano fra un massimo di 63,6% e un minimo di 25,3% (valore medio=44,5%).

Nella tabella 3c sono riportate tre determinazioni di oliguria ipoglomerulare ipertubulare. Di esse due si riferiscono a pazienti nefropatici (caso 36/I e 38/I) in cui si riscontrano valori di $R\%U_r$ oscillanti tra 76,1% e 39,8% (valore medio = 57,9%). Il terzocaso si riferisce ad un ² paziente affetto da cirrosi volgare del fegato. In questo paziente si è riscontrato un valore medio di $R\%U_r = 24,4$.

La casistica riferentesi alle oligurie da deficienza glomerulare (tabella 3b) comprende sette determinazioni di cui 3 (casi n. 40, 23, 20) si riferiscono a pazienti non nefropatici:

in questi tre pazienti i valori percentuali di riassorbimento ureico sono compresi fra un massimo di 45,3% ed un minimo di 13,9% (valore medio = 29,6). Gli altri quattro pazienti nefropatici (casi nn. 36/II, 38/II, 36/III, 29) hanno presentato valori oscillanti tra 60,6% e 28,6% (valore medio = 44,6%).

Le oligurie ipoglomerulari ipotubulari sono rappresentate nella casistica da due casi, ambedue non nefropatici (nn. 11, 34). Si sono riscontrati valori di $R\%Ur$ rispettivamente di 51,5% e 14,4% (valore medio = 32,4%).

Nella tabella 3f è riportato un solo caso di poliuria ipoglomerulare ipotubulare, riferentesi ad un glomerulonefritico in fase di blocco renale. È stato riscontrato un valore di $R\%Ur = 60,2\%$.

I poliurici da deficienza tubulare (tabella 3g) riportati nella casistica comprendono:

- 1) due casi (nn. 33, 41) di paz. non nefropatici
- 2) due casi (nn. 18/I, 35) di paz. nefropatici
- 3) tre casi (nn. 25/IV, 25/III, 25/II) di diabete mellito.

Nei primi si è riscontrato un $R\%Ur$ medio di 10,9 (valore massimo = 14,9% - valore minimo = 6,9%).

Nei due pazienti nefropatici si sono riscontrati valori rispettivamente di 64,3% e 53% (valore medio = 58,5%).

Nei tre casi di diabete mellito si è riscontrato un valore oscillante tra 32% (caso 25/IV) e 0 (caso 25/III, 25/II) - (valore medio = 10,6%)

Nella tabella 3h sono riportati i valori riferentesi ai pazienti poliurici per ipofunzione glomerulare e tubulare. Appartengono a questa classe due ordini di pazienti:

- 1) Nefropatici (casi 30, 18/II, 32/I, 18/IV, 18/III, 39, 27

14).

2) Diabetici (caso 10/I, 25/I, 20/II)

Nei nefropatici i valori di $R\%Ur$ variano tra un massimo di 71,3% ed un minimo di 24,3% (valore medio = 47,2%)

Nei diabetici di questo gruppo si è sempre riscontrato un valore di $R\%Ur = 0$

Nella tabella 6 sono riportati i valori di $R\%Ur$ riscontrati rispettivamente nei pazienti a rene integro, nei nefropatici e nei diabetici in rapporti ai vari tipi di normouria, oliguria e poliuria.

TABELLA 6

casì	non nefrop.	nefrop.	diabetici
normouria normoglomerul.normotubul. (normali)	28	-	-
normourie ipoglomerul.ipotub.	31	44,5	-
oliguria ipoglomerul.ipertub.	24,4	57,9	-
oliguria ipoglomer.normotubul.	29,6	44,6	-
oliguria ipoglomer.ipotubulare	32,4	1	-
poliuria iperglomer.ipotubul.	-	60,2	-
poliuria normoglomer.ipotubul.	10,9	58,5	10,6
poliuria ipoglomer.ipotubulare	-	47,2	0

Lo studio della tabella 6 permette di rilevare i seguenti fatti:

1) I valori medi dell' $R\%Ur$ nei paz. appartenenti ad una determinata categoria ed affetti da nefropatie, sono sempre superiori ai ^{co}valori medi di $R\%Ur$ dei paz. a rene integro e

appartenenti alla stessa categoria/

2) Mentre nei paz. non nefropatici il passaggio dalle classi a diuresi diminuita o normale alle classi a diuresi abbondante comporta una diminuzione dell'assorbimento percentuale ureico, il contrario si verifica nei pazienti a rene lesa.

A tale regola fa tuttavia eccezione la classe dei poliurici ipoglomerulari e ipotubulari nefropatici, inquantochè il valore medio di $R\%Ur$ è minore del valore medio delle altre classi dei poliurici e si accosta al valore medio dei pazienti nefropatici oligurici e normaurici. Nella discussione generale dei risultati, prenderò in considerazione questo particolare comportamento dei pazienti nefropatici e poliurici con ipofunzione glomerulare e tubulare.

Esaminiamo ora (vedi tabella 7, pag. 36) i rapporti tra variazioni delle percentuali di riassorbimento ureico e I.C. ureico e B.U.C.

Nella prima colonna della tabella sono riportati i valori di $R\%Ur$, disposti in ordine decrescente. Nella seconda e terza colonna sono riportate le cifre relative rispettivamente al I.C. Ureico ed alla B.U.C. dei casi corrispondenti. Nella quarta colonna sono riportati i rapporti fra gli indici di concentrazione.

Risulta dalla tabella che a valori decrescenti di riassorbimento percentuale ureico corrispondono valori parallelamente decrescenti di rapporto tra gli I.C. (e tale parallelismo è dovuto puramente a fattori di ordine matematico e non biologico inquantochè la capacità renale di concentrare l'urea è inversamente proporzionale alla capacità tubulare di riassorbirla).

Lo studio della tabella riportata permette di esaminare

TABELLA 7

$R^{\circ}ZU_T$	IGU_T	BUC	$R \frac{100_T}{IGU_T}$
76,1	64,1	12,8	4,1
76,2	2,7	4,8	3,4
65,1	51,3	41,3	2,8
64,3	17,6	28,3	2,8
63,6	70,9	53,9	2,7
63,6	4,7	3,5	2,7
61,4	1,6	2,1	2,3
60,6	29,2	9,5	2,5
60,2	26,3	59,3	2,4
60,2	52,7	45,3	2,5
55,9	45,2	14,1	2,2
54,8	21,7	20,3	2,2
54,7	36,4	29,1	2,2
53,6	22,4	38,1	2,2
52,6	45,2	22,6	2,2
51,5	29,2	26,6	2,2
51,2	68,3	40,8	2,2
51,2	62,5	37,6	2,2
48,4	41,4	56,4	1,9
46,3	10,1	25,3	1,1
45,3	42,1	27,1	1,1
43,9	10,7	10,6	1,1
43,2	42,1	59,1	1,1
40,3	15,5	26,1	1,1
39,8	200,8	43,4	1,1
38,6	21,3	17,7	1,1
35,3	50,8	25,8	1,1
34,1	38,6	41,4	1,1
32,1	31,4	87,9	1,1
30,3	27,6	30,4	1,1
29,1	47,4	34,2	1,1
28,6	56,2	27,6	1,1
27,6	16,1	28,9	1,1
26,1	61,2	48,8	1,1
25,3	26,1	26,2	1,1
24,8	20,1	30,1	1,1
24,4	140,1	14,1	1,1
24,3	5,6	12,8	1,1
21,9	78,1	68,1	1,1
14,9	41,6	58,4	1,1
14,4	39,3	23,7	1,1
13,9	67,8	33,8	1,1
12,5	42,1	79,4	1,1
0	33,2	63,1	0,8
0	26,6	48,6	0,7
0	50,1	150,1	0,52
0	54,1	162,3	0,51
0	42,1	88,4	0,4
0	56,1	130,1	0,31

come non esista rapporto alcuno tra il riassorbimento percentuale ureico da un lato ed I.C. Ureica e "blood urea clearance" dall'altra.

Tale dato è della massima importanza per l'impostamento del problema del significato funzionale del coefficiente di depurazione ureica, secondo V. SLYKE, che verrà discusso successivamente.

A puro titolo di conferma faccio presente che nella tabella 5 (confronto fra i valori medi di I.C.Cr e il $R = \frac{I.C.Cr}{I.C.Ur}$) ero stato portato a considerare quale normale valore di $R = 1,8$.

Nella tabella 3 a (studio dei valori di $R\%Ur$) avevo considerato come normale un valore di 43,4%. Nella tabella 7 tali valori sono confermati: infatti ad un $R=1,8$ corrispondono valori di $R\%Ur$ compresi fra 46 e 43, (valore medio = 44).

Prima di concludere l'analisi dei risultati riferentesi alla casistica e di passare alla discussione generale dei problemi propostimi, ritengo opportuno di esaminare il coefficiente di depurazione ureica secondo Van Slyke (BUC) e le sue variazioni nelle singole classi di pazienti considerate.

Nella tabella 3a, sono riportati i risultati della determinazione della Urea clearance (B.U.C.) nei pazienti normourici con normale funzionalità glomerulare e tubulare (rispetto alla escrezione idrica). Come già ho detto in precedenza allo scopo di potere stabilire un valore medio normale, ritengo opportuno depennare dalla suddetta tabella i casi nn. 17, 44, 21, 22, (epatopazienti) ed il caso n. 28 (sindrome ipopituitarica) poichè notoriamente tali condizioni morbose portano una

alterazione del ricambio idrosalino.

Lo studio dei valori di BUC negli altri pazienti (ad equilibrio ~~integro~~ idrico ben conseravto) permette di rilevare come nei casi considerati il valore della BUC oscilla fra un massimo di 79,4 ed un minimo di 48,8 (valore medio = 64,1).

Nella tabella 3b sono riportati i valori relativi ai normurici con ipofunzione glomerulare e tubulare. Nei pazienti non nefropatici i valori di BUC oscillano fra un massimo di 41,4 ed un minimo di 30,4 (valore medio = 35,9).

Nei pazienti nefropatici ed iperazotemici i valori oscillano fra un massimo di 26,1 ed un minimo di 3,5 (valore medio = 14,8).

Nella tabella 3c (oliguria ipoglomerulare ipertubulare) sono riportati i valori di BUC riferentesi:

- 1) ad un paziente non nefropatico = 42,1
- 2) a due pazienti nefropatici (valore medio = 28,1)

Nelle oligurie da deficienza della funzionalità glomerulare, -tabella 3b- si sono riscontrati i seguenti valori:

- | | | | |
|--------------------------|---------------------|--|------------|
| 1) paz. non nefropatici: | valore massimo = 33 | | media=29,4 |
| | " minimo= 25,8 | | |
| 2) paz. nefropatici | " massimo =27,6 | | media=18,5 |
| | " minimo = 9,5 | | |

La tabella 3e si riferisce a due pazienti oligurici non nefropatici in cui l'oliguria è determinata da ipofunzione glomerulare e tubulare. Si sono riscontrati i seguenti valori di B.U.C:

valore massimo = 26,6
valore minimo = 23,7
valore medio = 25,1

La tabella 3f si riferisce a un solo caso di poliuria da

iperfunzione glomerulare ed ipofunzione tubulare riscontrata in un nefropatico (glomerule nefrite acuta in fase di sblocco renale). Il valore di B.U.C. riscontrato in questo caso è stato di 59.

Nella Tabella 3g (poliuria da ipofunzione tubulare) sono stati studiati:

- 1) tre casi di diabete mellito in cui la BUC ha dimostrato i seguenti valori:

valore massimo:	162,3
valore minimo	87,9
valore medio	125,1

- 2) due casi riferentesi a paz. non nefropatici,

valore massimo	68,4
valore minimo	58,4
valore medio	63,4

- 3) due casi di nefropatie:

valore massimo	38
valore minimo	28,3
valore medie	33

La tabella 3h (poliuria ipoglomerulare ipotubulare) comprende:

- 1) otto casi di nefropatie in cui sono stati riscontrati i seguenti valori di BUC:

valore massimo	48,6
valore minimo	2,1
valore medio	25,3

- 2) tre casi di diabete mellito

valore massimo	130
valore minimo	63
valore medio	96

Nella tabella 8 sono riportati i valori medi di B.U.C. riscontrati rispettivamente nei pazienti non nefropatici, nei nefropatici e nei diabetici in rapporto ai vari tipi di normouria, oliguria e poliuria:

TABELLA 8

classe	non nefrop.	nefropat.	diabetici
normouria normoglem.normetubul.	64,1	-	-
normouria ipoglomer.ipotubulare	35,9	14,8	-
oliguria ipoglomer. ipotubulare	42,1	28,1	-
oliguria ipoglomerul.normetubul	29,4	18,5	-
oliguria ipoglomer.ipotubulare	25,1	2	-
poliuria iperglomer.ipotubulare	-	59	-
poliuria normoglem.ipotubulare	63,4	33	125,1
poliuria ipoglomer.ipotubu lare	-	25,3	63

Dalla tabella 8 si possono rilevare i seguenti dati:

1) Nei pazienti non nefropatici vi è unatendenza all'aumento dei valori medi di B.U.C? man mano che la diuresi aumenta.

2) Nei nefropatici di una determinata classe di valori di BUC sono sempre notevolmente inferiori a quelli dei P. non nefropatici appartenenti a quella stessa classe.

3) I diabetici presentano valori di BUC molto elevati e notevolmente superiori a quelli dei paz. non nefropatici e non diabetici delle classi corrispondenti.



DISCUSSIONE DEI
RISULTATI

Nella prima parte del precedente paragrafo ho prospettato una possibilità di classificare i vari tipi di normouria, oligouria e poliuria secondo il meccanismo renale di produzione delle normouria oliguria e poliuria stesse. Dalla casistica riportata si è notato come nella realtà clinica non trovino rispondenza le varie eventualità teoricamente proposte, ma che esiste bensì un rapporto funzionale tra elemento vascolare ed elemento epiteliale del nefrone che può essere così enunciato:

- 1) ad un'iperfunzione di uno dei due elementi risponde sempre un'ipofunzione dell'altro.
- 2) il passaggio da un aumento di funzionalità ad una funzionalità normale e ad una funzionalità diminuita di uno dei due segmenti, comporta una maggiore possibilità di oscillazioni funzionali dell'altro segmento.

Ora, se consideriamo l'importanza funzionale del glomerulo e del tubulo renale in rapporto al ricambio idrosalino, considerato nel suo complesso, dobbiamo ammettere che mentre la funzione glomerulare è prevalentemente legata a fattori di ordine extrarenale (come ad es. pressione colloidosmotica delle proteine seriche, massa sanguigna, regolazione vasomotoria ecc.) la attività tubulare è funzione puramente e strettamente renale.

Risulta per ciò un complesso funzionale (prerene, glomerulo, tubulo), regolato in modo tale, per cui il glomerulo dipende, dal punto di vista dinamico, dalle richieste del prerene, mentre le oscillazioni della funzionalità tubulare debbono essere strettamente legate alla attività glomerulare. Che il tubulo sia il vero regolatore della attività renale (intesa nel suo complesso delle attività regolatrici dell'equilibrio osmotico, elettrolitico,

acido-basico) risulta dal fatto che non si ha insufficienza renale (e la ~~mantra~~ casistica lo conferma) sino a quando l'attivi tà tubulare è in grado di compensare l'attività glomerulare ed in altre parole sino a quando il valore funzionale del tubulo - misurato nella casistica da me riportata dal valore del riassorbimento idrico percentuale - non è inferiore al valore funzionale del glomerulo (valutato in base alla capacità di filtra zione glomerulare).

Di tale cedimento funzionale tubulare è espressione la poliuria dei nefropatici con scompenso renale.

Tuttavia, in caso di ipofunzione glomerulare o tubulare, è logico supporre che possa aver luogo la formazione di meccanismi di regolazione intrarenale per cui la deficiente funzionalità di un segmento possa venire compensata da una variazione di funzionalità di un altro segmento. La porzione di nefrone stimolata può rispondere in maggiore o minore misura alle stimole ricevute a seconda delle sue maggiori e minori capacità funzionali, legate alla sua maggiore o minore integrità anatomica.

Come ho precedentemente detto la poliuria - e nei casi riportati si tratta sempre di poliurie patologiche eccetto che nei casi 33 (miocardite) e 41 (aritmia totale con ascite) in cui la poliuria riscontrata è da ascrivere a somministrazione di diuretici - dipende sempre da uno stato di inferiorità dell'attività funzionale tubulare rispetto a quella glomerulare. Nel 100% dei casi di poliuria considerati nella casistica si è riscontrata che la inferiorità dell'attività tubulare rispetto alla glomerulare è da ascrivere a vera ipofunzione tubulare, intendendo con questo termine una capacità di riassorbimento idrico da parte del tubulo inferiore al 98,7%.

Ora, tale alterazione di funzionalità tubulare è stata riscontrata in due stati morbosi, uno di diabete mellito, l'altro di glomerulonefriti in vari stadi di malattia.

Prescindendo momentaneamente dal considerare i casi di diabete mellito che saranno esaminati in un secondo tempo, nei nefropatici la ipofunzione tubulare stimolerebbe la funzione glomerulare: a tale stimolo il glomerulo risponde secondo le proprie capacità anatomiche e funzionali, ed a seconda dei casi può presentare iper-, normo ed ipofunzione.

Così, secondo me, è spiegabile il fatto per cui la sola deficienza funzionale di un segmento possa produrre iper-normo-ipofunzione dell'altro segmento del nefrone, mentre ciò non avviene se il segmento funziona normalmente ed eccessivamente.

Ho finora considerate le variazioni di funzionalità glomerulare nel caso di ipofunzione tubulare. Non ritengo opportuno esaminare il fatto opposto - e cioè il meccanismo delle variazioni della funzionalità tubulare in caso di ipofunzione glomerulare - inquantochè, come ho già prima d'ora affermato, l'attività glomerulare varia a seconda delle necessità funzionali del nefrone che, come è noto, sono difficilmente esplorabili.

Dalle considerazioni finora esposte risulta che la classificazione da me proposta dei vari tipi di diuresi può avere un'importanza di ordine clinico e prognostico.

Ciò è provato dal fatto che i paz. poliurici, con ipofunzione glomerulare e tubulare, sono tutti iperazotemici, con gradi più o meno elevati di azotemia, eccetto il caso n. 30 (glomerulonefrite acuta) in cui un filtrato pari a cc. 46,4 si accompagna ad un riassorbimento idrico del 96,2% senza iperazotemia e che può essere interpretato come glomerulonefrite acuta in stadio i

niziale con poliuria da iniziale insufficienza tubulare, il che è pure comprovato dalle particolari alterazioni dell'escrezione ureica che esorrò successivamente.

Appartengono pure a questa classe i casi di diabete mellito con valori iperglicemici molto elevati e con sintomatologia soggettiva e funzionale di notevole entità.

Nella classe dei poliurici da sola deficienza tubulare, riscontriamo un caso di glomerulonefrite acuta in risoluzione (caso 35) con moderata iperazotemia, che, come considererò successivamente è da attribuirsi ad una residua minorazione funzionale tubulare. In questa classe è pure annoverato il caso di una glomerulonefrite al secondo stadio (caso n.18) senza insufficienza renale in cui la progressiva evoluzione del suo stato morboso è stata resa manifesta dall'aumento dei valori azotemici cui è coinciso il passaggio dalla classe suddetta (poliuria normoglomerulare ipotubulare) alla classe seguente (poliuria ipoglomerulare ipotubulare).

Nella classe dei poliurici con ipofunzione tubulare ed iperfunzione glomerulare, è riportato il caso di un paziente affetto da glomerulonefrite acuta e colto in fase di sblocco renale (n.15) in cui all'iperfunzione glomerulare fa riscontro una residua minorazione tubulare, resa evidente sia dall'alterato riassorbimento idrico che da un persistente alterato riassorbimento ureico.

Un particolare accenno merita il caso n. 25 (diabete mellito) il cui decorso clinico è riportato nella tabella 9 (pag.45). Come si vede dalla tabella si tratta di un paziente affetto da diabete mellito grave e la cui gravità è denunciata, oltre che dal valore glicemico ed al valore della diuresi/minuto, anche dalla classe di poliuria cui appartiene.

TABELLA 9

n.	U'	F'	R'%	glicemia in mmg.%	classe
I	2,33	40,3	94,3	254	poliuria ipoglom.ipotub.
-----inizio terapia insulinica-----					
II	3	78	96,2	270	poliuria normogl.ipotub.
III	3	83,7	96,5	230	" " "
IV	2,8	129,5	97,8	150	" " "

Iniziata una terapia insulinica, non si ebbe miglioramento, ma anzi un aumento dei valori diuretici e della glicemia. Quindi in base alle cifre riportate (cifre di importanza essenziale per porre un giudizio prognostico sul decorso clinico della malattia) non era lecito presagire un miglioramento della sintomatologia.

L'esame funzionale dei reni col metodo di Rebberg, permetteva di rilevare tuttavia un aumento notevole, (circa del doppio) della capacità di filtrazione glomerulare, che permetteva di classificare la poliuria registrata nella classe delle poliurie normoglomerulari ipotubulari. Nei giorni successivi il valore glicemico; cominciava a dimostrare una tendenza alla diminuzione, mentre la poliuria persisteva: malgrado ciò il filtrato glomerulare aumentava progressivamente fino a raggiungere i valori superiori della norma.

Nel caso citato la prova di Rebberg - e cioè l'aver constatato il passaggio dall'una all'altra classe di poliuria - ha permesso un giudizio prognostico favorevole più precoce che non gli altri metodi di laboratorio più comunemente usati.

Non starò qui a considerare una per una le varie classi sopra

descritte: i casi riportati non sono sufficienti per stabilire se essa riveste un'importanza diagnostica. Ciò è possibile solo dallo studio di un abbondante materiale di ricerca che man mano vado raccogliendo. Mi limito per ora in base agli elementi raccolti, a prospettare la possibilità di un valore pratico circa un giudizio sull'andamento favorevole o meno di un dato quadro morboso, cui forse è da annettere un'ulteriore importanza, circa le ~~max~~ studio delle variazioni ~~max~~ funzionali dell'attività glomerulare e tubulare nel decorso di una determinata malattia, con possibilità di deduzioni di ordine fisiopatologico sull'importanza dei fattori renali ed extrarenali nel decorso della malattia stessa.

Nelle ricerche effettuate allo scopo di indagare la funzione del glomerulo e del tubulo, nel determinismo dell'escrezione ureica, ho preso in particolare considerazione quattro fattori:

- 1) l'I.C. Ureico - le cui variazioni abbiamo studiato in rapporto alle variazioni dell'I.C. Creatinico
- 2) Il rapporto $\frac{\text{I.C. Urea}}{\text{I.C. Creatinina}}$
- 3) Il riassorbimento percentuale dell'urea filtrata
- 4) l' Urea clearance

Prima di procedere alla discussione del significato funzionale dei singoli fattori, ritengo opportuno riassumere brevemente i risultati sperimentalmente ottenuti:

1) L'I.C. Ureico dimostra un certo parallelismo con l'I.C. Creatinico nel senso che ad una diminuzione del primo corrisponde una diminuzione del secondo (tali risultati sono stati ottenuti dal confronto dei valori medi nelle singole classi di oliguria, normouria, e poliuria)

Nei reni normalmente funzionanti il valore dell'IC.Urea oscilla tra 40 e 70 salendo al di sopra di 70 nelle iperfunzioni tubulari e scendendo al di sotto di 40 nelle ipofunzioni tubulari.

I diabetici presentano una deviazione da tale comportamento dimostrando quasi costantemente un I.C.Ureico superiore all'I.C. Creatinico.

2) Il parallelismo tra l'I.C.Ur e l'I.C.Cr non è assoluto, ma solo relativo come è dimostrato dal diminuire del rapporto fra i due indici. Man mano che dalle classi ad aumentata attività tubulare si procede verso le classi ad attività tubulare diminuita, raggiungendo il valore di 1 circa nei nefropatici con spiccata insufficienza renale e scendendo al di sotto di tale valore nei diabetici (valore medio normale di $R=1,8$)

3) Esiste netto parallelismo tra variazioni di $R = \frac{I.C.Cr}{I.C.Ur}$ e variazioni di riassorbimento percentuale ureico il cui valore normale si aggira sul 30% ($Mx=43$ $Mn=12$)

Si è visto dal confronto dei valori di $R\%Ur$ nei pazienti a rene integro ed a rene leso appartenenti alla stessa categoria che i primi hanno sempre valori di $R\%Ur$ inferiori. Inoltre mentre nei pazienti a rene integro il passaggio dalle classi a diuresi diminuita o normale a quelle a diuresi abbondante comporta una diminuzione del riassorbimento percentuale ureico, il contrario si verifica nei pazienti a rene leso. L'unica eccezione è costituita dalla classe dei poliurici ipoglomerulari ed ipotubulari nefropatici, in cui il valore medio di $R\%Ur$ è sensibilmente minore del valore medio delle altre classi di poliurici nefropatici.

4) I valori medi della BUC (valore normale medio = 64,1 $Mx = 79,4$ $Mn = 48,8$) tendono ad aumentare coll'aumentare della diuresi.

Nei nefropatici di una determinata classe i valori della BUC sono sempre notevolmente inferiori a quelli dei pazienti non nefropatici appartenenti a quella stessa classe.

I diabetici presentano valori di BUC molto elevati e notevolmente superiori a quelli degli altri pazienti non nefropatici e non diabetici della classi corrispondenti.

Questi i dati rilevati dallo studio della casistica da me raccolta. L'aver riscontrato un parallelismo - ma non assoluto - (come è dimostrato dall'andamento del rapporto fra l'I.C.Cr e l'I.C.Ur,) mi convince ad escludere dalla discussione generale il fattore I.C.Urea, il quale assume un significato solo se paragonato coll'I.C.Cr.

D'altronde come si è visto nella tabella 7, esiste netto parallelismo di ordine puramente matematico tra $R = \frac{I.C.Cr}{I.C.Ur}$ ed $R\%Ur$.

Quindi lo studio dell'escrezione ureica verrà basato essenzialmente sullo studio dei due fattori $R\%Ur$ e BUC.

IL RIASSORBIMENTO PERCENTUALE DI UREA

Secondo le mie ricerche i valori medi normali di $R\frac{I.C.Cr}{I.C.Ur}$ si aggirano sulla cifra di 1,6-1,8, mentre i valori medi normali di $R\%Ur$ oscillano tra 43 e 12 con alcune differenze nelle singole classi considerate in rapporto essenzialmente alla quantità della diuresi.

Ora, se si considera la casistica raccolta, si vede in essa una cospicua deviazione da tali valori. Nella seguente tabella sono elencati i valori anormali di $R\frac{I.C.Cr}{I.C.Ur}$ e di $R\%Ur$ ed accanto a ciascun caso è riportata la diagnosi clinica.

TABELLA 10

n	diagnosi	$R\frac{I.C.Cr}{I.C.Ur}$	$R\%Ur$	ICCr
17	ittero catarrale	2,8	65,1	147,7
44	cirrosi colostatica	2	51,2	139,8
21	ittero catarrale	2,5	60	131,6
22	colecistite	2	52,2	128,1
28	sindrome ipopituitarica	2,2	54,7	80,2
43	nefrite cronica con anemia grav	2,1	54,8	48
32/II	glomerulonefrite e vizio mitr.	1,9	43,9	19
31	insuff.mitr. e scompenso grave	2,7	63,6	13
38/I	nefrosi lipoidea	4,1	76,1	266,6
36/II	progressa glomerulonefrite e albuminuria residua	2,2	55,9	104
38/II	nefrosi lipoidea	2,1	52,6	95,2
29	nefrite acuta senza insuff.ren.	2,5	60,6	73,9
11	aritmia totale	2,2	51,5	69,9
15	glomerulonefrite acuta in sbloc.	2,4	60,2	65,7
18/I	glufr. cronica	2,8	64,3	49,7
35	glufr. acuta	2,1	53	47,6
39	glufr. cronica	71,2	3,4	9,7
14	glufr. cronica	61,4	2,3	4,3

In complesso osserviamo che su 18 pazienti che hanno presentato un valore di $R\frac{I.C.Cr}{I.C.Cr}$ e di $R\%Ur$ superiore alla media da me considerata normale;

- 4 sono affetti da epatopatia
- 1 è affetto da sindrome ipopituitaria
- 2 sono cardiopatici
- 11 sono nefropatici.

Il comportamento del tubulo alterato in nei riguardi della escrezione ureica è un problema che da oltre un decennio è fonte di discussioni e di ricerche.

E' noto che nel normale l'indice di concentrazione della Urea è inferiore a quello della creatinina, il che denota che una certa quantità di Urea viene riassorbita dal tubulo.

E' pure noto che circa il 99% dell'acqua filtrata è riassorbita dall'orina nella porzione distale del tubulo, quando volumi normali di orina vengono prodotti. Questo formidabile recupero di acqua dall'orina concentra fortemente l'urea, così da portare tale concentrazione al 10% e più nell'orina normale; perciò l'urea si slancia contro le cellule epiteliali con una forza che raggiunge la pressione di varie atmosfere. Si è sperimentalmente provato che una soluzione di urea all'1% esercita una pressione osmotica di non meno 3,7 atm.

Da quanto si è detto risulta ovvio che la porzione distale del tubulo debba opporre una forte, seppure non impermeabile, barriera all'urea; in caso contrario non potrebbero stabilirsi né persistere differenze di concentrazione tra urea ematica ed urinaria. Quale è la posizione del tubulo normalmente funzionante nei riguardi dell'urea; quali modificazioni avvengono allorché si produce una lesione tubulare ?

Gli studiosi dell'argomento sono divisi da due opinioni in netto contrasto tra loro.

Un primo gruppo di Ricercatori facenti capo ad ELLIS e WEISS EKEHORN e FERRO LUZZI, sostiene la seguente tesi:

La funzione tubulare consiste in un triplice ordine di funzioni:

- 1) Riassorbimento attivo di una grande quantità di acqua (99% del filtrato)
- 2) Riassorbimento attivo di tutte le sostanze soglia
- 3) Funzione di barriera verso tutte le sostanze-scoria che approfittando del loro differente grado di solubilità tendono a ritornare insieme all'acqua riassorbita nel sangue circolante.

Tale capacità vitale delle cellule tubulari è strettamente legata alla integrità anatomica e funzionale dei tubuli, e si attenua, fino a scomparire, man mano che la lesione tubulare cresce di intensità. Quindi le caratteristiche della ipofunzione tubulare consisterebbero secondo tali AA.:

- a) in un diminuito riassorbimento di acqua,
- b) in un aumentato riassorbimento di sostanze-scoria.

A questa concezione si oppone la teoria di un altro gruppo di Ricercatori, facenti capo rispettivamente ai Tedeschi POPPER e BROD, ed agli Americani ARKIN e SMITH e SHANNON.

Secondo questi Ricercatori, due fattori possono influenzare il riassorbimento di urea:

il primo fattore è la quantità della diuresi: il che, secondo SMITH e SHANNON è dovuto al rapido flusso dell'orina nei tubuli.

Il secondo fattore è la presenza di un danno renale.

I pazienti con alterazione renale moderata dimostrano un riassorbimento ureico pressochè normale: ciò avviene nell'insufficienza glomerulare extrarenale, nella nefrosclerosi benigna, nelle nefriti acute e nelle nefrosi. Nelle malattie renali uremiche, con diminuito flusso di sangue e di liquido attraverso i tubuli (disidratazione del tessuto renale), il riassorbimento ureico è molto diminuito (nefrite cronica, ipertensione maligna, rene grinzoso pielonefritico).

La più semplice spiegazione per la diminuzione del riassorbimento ureico in questi casi è la diminuzione del riassorbimento idrico che ha lo scopo di aumentare l'emissione urinaria e di controbattere la ritenzione.

Ora, dalla casistica da me riportata, risulta che accanto a un certo numero di pazienti nefropatici - raccolti nella tabella 10 - che presenta un comportamento del riassorbimento tubulare ureico conforme alle vedute di EKEHORN e di FERRO LUZZI ed ancora di ELLIS e WEISS, esiste un certo gruppo di pazienti nefropatici che hanno presentato un comportamento del tutto opposto (vedi tabella 11)

T A B E L L A 11

caso	malattia	$\frac{R-I.C.Cr}{I.C.Ur}$	R%Ur	I.C.Cr
18/II	glufr. Cronica	1,4	27,6	22,2
32	glufr e vizio mitral.	1,3	24,8	20
18/III	glufr. Cronica	0,7	0	17,8
27	diabete insipido ed insufficienza renale	1,3	24,3	7,3

Come si rileva dalla tabella questi quattro pazienti dimostrano - contrariamente a quanto si era rilevato per i nefropatici elencati nella tabella 10 - una convergenza degli I.C. ed una diminuzione del riassorbimento percentuale ureico.

Se tuttavia osserviamo gli I.C.Cr dei due gruppi di pazienti notiamo una sostanziale differenza e cioè:

1) I nefropatici del 1° Gruppo (tab.10) presentano l'I.C.Cr oscillante, nella maggior parte dei casi, tra 40 e 100 (in 4 casi discende al di sotto di 20)

2) I nefropatici del 2° Gruppo presentano un I.C.Cr basso (valore massimo 22,2).

Ora, le differenze di comportamento fra le due classi di pazienti possono essere così spiegate:

I pazienti del primo gruppo (I.C.Cr superiore a 40) presentano valori normali o scarsamente elevati di azotemia. In essi il tubulo alterato permette un passaggio di urea superiore a quanto si verifica nel normale, per un cedimento della capacità di barriera tubulare verso le sostanze scorie. La capacità di barriera tuttavia è alterata solo nei riguardi dell'urea, ma non nei riguardi della creatinina, la quale viene ancora normalmente trattenuta dai tubuli, come è dimostrato dal comportamento dei valori dell'I.C.Cr.

I pazienti del secondo gruppo (I.C.Cr inferiore a 20) presentano un cedimento oltre che della capacità di barriera tubulare verso l'urea, anche della capacità tubulare di barriera verso la creatinina. Tali pazienti appartengono tutti alla classe dei poliurici con ipofunzione glomerulare e tubulare e presentano per lo più valori cospicui di N residuo.

La permeabilità tubulare sia verso l'urea che verso la creati

nina, condiziona una diminuzione del rapporto fra i due I.C., per cui si crea diminuzione del riassorbimento percentuale ureico solo apparente.

Dalla mia casistica risulta pertanto che si può ritenere vero simile l'istituirsi di una permeabilità tubulare verso la creatinina, allorchè l'I.C.Cr discende al valore di 20 circa.

Che i tubuli lesi possano riassorbire la creatinina, è comprovato dalla ricerche di YAMAGUCHI, che in esperimenti su animali ha potuto osservare un riassorbimento anormale di rosso Congo, di albumina e di creatinina.

Il fatto che si possono riscontrare elevati rapporti tra gli I.C. e quindi di $R\%Ur$ anche in pazienti con I.C.Cr inferiore a 20 (vedi tabella 10 casi 4, 32, 31, 34, 14) può stare a significare che anche in reni fortemente lesi, si possono stabilire differenze di riassorbimento tra riassorbimento tubulare creatinico ed ureico.

Stabilito così un valore limite di I.C.Cr, al di sotto del quale si può ritenere sicuro il riassorbimento tubulare di creatinina ho voluto confrontare i valori riportati nella casistica di ARKIN e POPPER con i valori riportati nella mia.

Gli AA. in una grafica confrontano la percentuale di escrezione ureica con l'I.C. della Creatinina nei normali ed in vari stati morbosì.

Ho voluto stabilire quali fossero i valori di escrezione ureica percentuale nei casi di rene grinzoso pielonefritico e confrontarli con i relativi I.C.Cr. Ho così potuto osservare che dalla grafica dei due AA. nei reni grinzosi pielonefritici, con I.C.Cr inferiore a 30, i valori di escrezione percentuale di urea oscillavano tra 36 e 120% (pari ad un valore di riassorbimento percen

tuale ureico oscillante tra 64 e 0%)

Tale osservazione mi porta a considerare non accettabile la tesi sostenuta dagli AA. del diminuito riassorbimento tubulare ureico nelle nefropatie, basandomi su due ordini di fatti:

1) che l'oscillazione dell'escrezione percentuale ureica (e quindi riassorbimento percentuale ureico) è molto ampio.

2) che si tratta di pazienti a I.C. Creatinico molto basso, in cui è presumibile anche la presenza di un riassorbimento tubulare di creatinina.

Il concetto finalistico di POPPER e BROD, secondo cui la diminuzione del filtrato nei nefropatici è compensata da un diminuito riassorbimento di urea, allo scopo di combattere la ritenzione, non sembra accettabile, oltre che perchè non dimostrato sperimentalmente, anche per una contraddizione in termini, inquantochè, se così fosse, bisognerebbe attribuire una capacità vitale (quale è quella di capacità di barriera) ad un tubulo fortemente leso, maggiore di quella che non sia riscontrabile in un tubulo scarsamente leso in cui anzi la capacità di barriera risulta diminuita.

Volendo trarre dai miei risultati sperimentali una conclusione riassuntiva, circa la questione della patologia funzionale tubulare nel nefropatico, ritengo - nei riguardi del riassorbimento ureico - che questa possa essere così impostata:

Nelle nefropatie si possono distinguere tre stadi progressivi della alterazione di permeabilità tubulare, caratterizzati da alterazioni dei rapporti relativi tra le clearances simultanee dell'urea e della creatinina.

Il primo stadio è caratterizzato da un ben conservato I.C.Cr. e da un abnormemente basso I.C.Ur. Ciò significa che una insolitamente bassa frazione di urea filtrata passa nell'urina finale ed una insolitamente alta frazione ritorna al sangue durante i processi di riassorbimento tubulare. La presenza in questo stadio di valori di urea sanguigna tendenzialmente alti e spesso nettamente superiori alla norma, porta alla conclusione che l'eli-

minazione renale di urea è in questi casi ~~xxx~~ compromessa.

E' probabile che in tali casi l'iperazotemia, quando esiste, sia conseguente unicamente all'abnorme riassorbimento urico, poichè il filtrato glomerulare è spesso normale ed il riassorbimento tubulare idrico è per lo più diminuito.

L'aumentata permeabilità dell'epitelio tubulare in questi primi stadi di disfunzione renale rimane moderata, cosicchè solo l'urea può, alcune volte, sfuggire più liberamente che di norma dall'orina; la creatinina non viene infatti riassorbita.

Nello stadio finale dell'insufficienza renale, l'I.C.Gr è pressochè uguale all'I.C.Ur, ed ambedue sono in linea assoluta fortemente ridotti. Ciò è dovuto allo stabilirsi di un'abnorme permeabilità tubulare alla creatinina per cui il tubulo ha perso la capacità di opporsi alla retrodiffusione di tutte le sostanze-scoria.

La convergenza dei due I.C. indica che uguali frazioni della quantità filtrata sono asportate dall'orina tubulare e cioè eguali frazioni di creatinina e di urea sono sfuggite dall'orina tubulare.

Tale fatto spiega, almeno parzialmente, l'ipostenuria e l'ipostenuria dei nefropatici.

Tra lo stadio iniziale e lo stadio terminale dell'insufficienza renale, si ha uno stadio intermedio, in cui si possono riscontrare aspetti multiformi di rapporti tra l'I.W.Gr e l'I.C.Ur a seconda della maggiore o minore vitalità delle cellule tubulari nei riguardi della capacità di barriera verso le sostanze-scoria.

Prima di passare alla discussione dell'importanza funzionale dell' $R\%Ur$ nelle altre condizioni morbose, in cui tali valori sono stati riscontrati superiori alla norma, ritengo opportuno ricordare le ricerche di FERRO LUZZI sulla funzionalità tubulare nelle varie condizioni morbose.

Secondo questo A. le cellule tubulari sono preposte al riassorbimento attivo di acqua e delle sostanze-soglia ed ad impedire il passaggio nel sangue peritubulare delle sostanze-scoria (passaggio cui dette sostanze in generale e l'urea in modo particolare tenderebbero a causa della loro pressione osmotica e della loro diffusibilità). Diminuendo in alcuni stati morbosi tale funzione di barriera, l'eliminazione dei residui non può più avvenire come di norma, specie per quelle sostanze, tipo urea, che

per essere facilmente diffusibili già in condizioni fisiologiche subiscono una limitata diffusione attraverso la parete tubulare.

La A. cerca di valutare, calcolando la concentrazione ureica dal liquido riassorbito, la capacità di barriera opposta dalle cellule tubulari alla diffusione retrograda dell'urea, (fattore che l'A. denomina R.U.). Praticando sistematicamente il calcolo della concentrazione ureica nel liquido riassorbito in soggetti iperazotemici, ha notato che, accanto ad alcuni casi presentanti valori normali di filtrazione e R.U. superiore alla norma, esistono altri casi in cui tale meccanismo non si verifica.

In base a tale concetto propone una sua classificazione dell'iperazotemia che qui non sto a riportare esulando dall'argomento premissi.

Le conclusioni di FERRO LUZZI sono pienamente accettabili e concordano perfettamente con le mie conclusioni. Infatti dalla casistica risulta che tutti i casi in cui il fattore R.U. (secondo FERRO LUZZI) è risultato aumentato, pure aumentato è risultato il fattore $R\%Ur$.

Il valore normale massimo di R.U. (secondo FERRO LUZZI) è di mmg.40%, cifra senz'altro superiore a quella desunta dai miei calcoli teorici (che qui non vengono riportati) in base ai quali il valore massimo normale di R.U. risulterebbe compreso tra i mmg. 25 e 30%.

Il fatto che FERRO LUZZI consideri normali valori senz'altro superiori a quelli da me teoricamente calcolati è spiegabile in base al fatto che questo A. considera normale un valore massimo di Urea ipobromitica nel siero di sangue di mmg.50% mentre io considero il valore massimo normale compreso fra mmg.35 e 40%.

A titolo di esemplificazione riporto nella seguente tabella

alcuni raffronti fra i valori azotemici (determinati col metodo dell'ipobromito), i valori di R.U. (secondo la formula di FERRO LUZZI ed il valore $R\%Ur$).

TABELLA 12

n°	diagnosi	Urea emat.	R.U.	$R\%Ur$
31	insuff.mitral. e scompenso grave di cuore	mmg.106,6%	72,7	63,6
35	glufr.acuta	46,6%	25,2	53
18	glufr.cronica	58,8%	28,5	46
39	glufr. cronica	239 %	189,9	71,2
14	glufr. cronica	365 %	291,5	61,4

Risulta da tale tabella che a valori aumentati di R.U. corri-
spondono sempre iperazotemia ed aumento di $R\%Ur$.

Quindi il fattore R.U. è importante in quanto permette di
concludere che un'iperazotemia è dovuta a riassorbimento tubu-
lare retrogrado (oltre che a diminuita filtrazione, il che è cal-
colabile dal valore di F') ed in questo coincide perfettamente
coll'importanza del valore $R\%Ur$.

Però il fattore R.U. non è capace di svelare, a mio modo di
vedere, un'insufficienza tubulare renale latente, ossia senza la
presenza di una concomitante iperazotemia.

Riporto uno dei tanti casi rilevabili dalla mia casistica.

Il caso n.38 si riferisce ad un p. affetto da nefrosi lipoi-
dea, malattia in cui, come è noto, alle spiccate alterazioni a-
natomoistologiche del tubulo renale, corrispondono certamente
alterazioni funzionali.

Nel caso riportato il dosaggio dell'Urea ipobromitica ha posto in evidenza valori normali (mmg.27,4%) ed il calcolo del fattore R.U. secondo FERRO LUZZI ha dato un valore di mmg.20,9% quindi nei limiti della norma.

Il calcolo dell'R%Ur ha tuttavia posto in evidenza un valore abnormamente alto (76,1%) il che permette di ammettere che in ta le paziente vi è una insufficienza tubulare latente. Convalida tale affermazione il reperto di una moderata iperazotemia (mmg. 41,8%) riscontrata in una successiva determinazione effettuata alcuni giorni dopo.

Quindi si può concludere da questo e da altri esempi che sarebbe possibile desumere dai casi studiati che il fattore R%Ur è un sensibile indice atto a svelare stati anche latenti di insufficienza tubulare nei riguardi della capacità vitale di barriera verso le sostanze-scoria.

• •
•

Ho sinora esaminato e criticato il comportamento ed il significato funzionale dei fattori R%Ur ed R-----
I.C.Cr nelle nefropatie.

Ma - dalla tabella 10 - risulta che l'abnorme aumento dei due fattori è riscontrabile non solo nei nefropatici ma anche in altre condizioni morbose.

Nella mia casistica l'ho rilevato:

- a) in 4 epatopazienti
- b) in 2 cardiopazienti
- c) il 1 caso di sindrome ipopituitarica.

Come interpretare il reperto di questi dati in pazienti non nefropatici? Da quanto ho esposto nei precedenti paragrafi so-

no indotto ad ammettere in questi pazienti la presenza di una in sufficienza tubulare renale latente. Naturalmente non ho dati cli nici e di laboratorio atti a suffragare questa mia ipotesi, ma nello spoglio della bibliografia ho riscontrato dati che tendono a confermarla.

1) e p a t o p a z i e n t i: - FERROLUZZI nello studio della determinazione della capacità di barriera (fattore R.U.) in un'ampia casistica ha stabilito il concetto di iperazotemia da riassorbimento tubulare retrogrado. Ha riscontrato che tale iperazotemie sono molto frequenti negli itterici e lo studio della funzionalità renale in un certo numero di pazienti affetti da ittero primitivo ha permesso di rilevare quanto segue:

1) nei soggetti considerati (iperazotemici) la quantità di filtrate oscilla entro limiti ampi, però nella massima parte dei casi, si hanno cifre normali o di poco inferiori alla norma.

2) la diuresi/minuto oscilla entro limiti fisiologici.

3) il fattore R.U. risulta costantemente aumentato e l'urea clearance risulta costantemente diminuita.

L'A. conclude per l'esistenza in questi soggetti di una iper azotemia da aumento del riassorbimento tubulare retrógrado e con ferma i suoi dati con alcune ricerche istologiche sui reni di que sti pazienti.

L'esame anatomico dei reni di questi pazienti dimostra microscopicamente pervietà glomerulare, con dilatazione capsulare frequente. Anse tubulari dilatate con appiattimento e desquamazione delle cellule tubulari, deposito di grassi e nucleo poco colorabile.

Ora, come si è precedentemente detto, il fattore $R\%Ur$, dimostra assai più spiccata sensibilità del fattore R.U. nel porre

in evidenza un'insufficienza tubulare latente (cioè senza concomitante iperazotemia).

Possò perciò concludere dal confronto dei miei dati con quelli di FERRO LUZZI che, negli epatopazienti, può esistere un'insufficienza tubulare latente che, con il progressivo aggravarsi della sintomatologia, può condurre a veri e propri stadi di iperazotemia.

Nella seguente tabella sono riportati i dati, relativi all'urea ipobromitica, al fattore R.U. ed al fattore $R\%Ur$, nei quattro casi di epatopatici considerati.

TABELLA 13

n°	diagnosi	urea ipobr. in mg%	R.U.	$R\%Ur$
17	ittero catarrale	16,8	10,9	65,1
44	cirrosi colostatica	27	13,8	51,2
21	ittero catarrale	24,5	14,7	60
22	colecistite	33,4	17,1	51,2

2) cardiopatici: i casi n.20 e n.11 si riferiscono a due pazienti affetti da miocardiosclerosi e da aritmia totale con scompenso cardiaco (dispnea da sforzo con modica cianosi, epatomegalie, modico grado di edema agli arti inferiori).

Il fatto che in questi due pazienti accanto ad un valore azotemico normale si sia trovato, un $R\%Ur$ moderatamente aumentato (rispettivamente 45,5% nel caso n.20 e 51,5% nel caso n.11) depone per un aumento del riassorbimento tubulare retrogrado dell'urea presumibilmente riferibile alla presenza di un rene da stasi.

Clinicamente fu costante nei due casi osservati il reperto di un'albuminuria.

3) sindrome ipopituitaria: il riscontro di un valore discretamente elevato (54,7%) di $R'\%Ur$, in un caso di morbo di Simmonds, non è facilmente interpretabile. Ricordo tuttavia che EKERHORN in 5 pazienti affetti da acromegalia ha riscontrato modica iperazotemia con diminuzione della B.U.C. rispetto alla Creatinina clearance. L'A. pensa appunto a una diminuita escrezione di urea nei casi riportati, dovuta ad eccessiva permeabilità tubulare dell'urea, il che risulta nel caso da me presentato dall'abnorme comportamento del fattore $R'\%Ur$.

Si può pertanto concludere che il fattore $R'\%Ur$ è un indice sensibilissimo della funzionalità ed è, per quanto a me risulta, la migliore misura della capacità vitale di barriera del tubulo contro il riassorbimento tubulare delle sostanze-scoria.



L' UREA CLEARANCE

La prova dell'urea clearance, proposta nel 1928 da MÖLLER Mc INTOSH e VAN SLWKE quale nuovo metodo di esame della funzione renale e presto suffragata da una ricca serie di indagini cliniche e sperimentali, ha, in questi ultimi anni, richiamato l'attenzione di urologi ed internisti, entro e fuori il campo delle nefropatie, attraverso susseguirsi di studi clinici abbastanza numerosi e basata su un'ampia casistica di osservazioni.

Non starò qui a riportare i numerosissimi casi bibliografici concernenti l'argomento dell'importanza funzionale e pratica del

la prova nelle affezioni di origine renale ed extrarenale.

Mi limiterò ad esporre i meccanismi che incidono sulla regolazione degli indici di depurazione ureica secondo le concezioni degli AA. che dell'argomento si sono occupati.

Già sotto l'aspetto fisiopatologico generale, i rapporti che legano la conservazione della E.U.C. ai valori normali con l'efficienza funzionale del rene e quindi con l'estensione e l'integrità del suo parenchima funzionante, sono stati chiaramente indicati da VAN SLYKE e GOLL.

Calcolando gli AA. Americani in via approssimativa a cc.150 il volume del sangue che irrorava il rene in un minuto, si può ammettere che, con diuresi normale e scarsa, il 35% dell'urea del sangue viene eliminata attraverso i reni (Standard Clearance di V. Slyke) e con diuresi elevata (maximum clearance) ne viene eliminato circa il 50%.

Ora, quando il volume di sangue che viene liberata dalla propria urea nell'unità di tempo è diminuita, quando cioè vi è abbassamento della clearance, ciò può dipendere teoricamente sia dal fatto che la quantità di sangue che passa per il rene nell'unità di tempo è diminuita per alterazioni e meglio riduzione del letto circolatorio locale (dei vasi e dei glomeruli) o per modificazioni circolatorie generali, sia dal fatto che, pur avvenendo il passaggio del sangue in quantità normale, la quantità di urea che viene eliminata è inferiore alla norma.

Solo la prima di tali condizioni si verifica nelle nefropatie con insufficienza, cioè in definitiva con cospicua riduzione del letto vasale a carico essenzialmente dei glomeruli (glifr.diffuse) e dei glomeruli e dei vasi (nefroglomerosi) e pertanto in tali ~~circostanze~~ circostanze la diminuzione della clearance sta in rapporto con la

riduzione del parenchima irrorato, cioè degli elementi funzio-
nanti; non è invece sicuro che possa verificarsi isolatamente un
diminuzione dell'eliminazione dell'urea con irrorazione renale
quantitativamente normale.

Accanto all'alterazione locale del circolo renale, occorre
prendere in esame le alterazioni generali, per es. sotto forma
di un rallentamento del circolo per stasi ecc., e conseguente
diminuzione della quantità di sangue che irrori il rene nell'uni-
tà di tempo; tale eventualità entra in discussione soprattutto
fuori del campo delle nefropatie comp. insufficienza, nelle car-
diopatie e - forse - anche nelle ipertensioni. Le affermazioni
di VAN SLYKE e COLL. Circa il diverso significato della BUC a
seconda che si tratti di affezioni renali od extrarenali, trovano-
no sostanzialmente consenzienti la maggior parte degli AA. che
si sono occupati dell'argomento.

In conclusione si può affermare che, dai dati della letteratu-
ra sull'argomento, un abbassamento della B.U.C., depone sempre
per una riduzione del circolo renale, in relazione ad uno o diversi
fattori:

- 1) riduzione del letto circolatorio locale (nefropatici)
- 2) modificazioni circolatorie generali (rallentamento del cir-
colo).

Mi sono posto pertanto il problema se tali deduzioni teoriche
siano in accordo coi dati relativi alla casistica da me raccolta.

Ho precedentemente detto che considero normali, sulla scorta
dei risultati raccolti, i valori di B.U.C. compresi fra 80 e 48
(media = 64 nei normcurici) con una tendenza all'aumento nelle
poliurie. In complesso ho riscontrato diminuzioni dei valori di
BUC in 32 casi che possono essere così ripartiti:

Nefropazienti: 16 casi
 epatopazienti: 4 casi
 sindr. ipopituit. 1 caso
 cardipatici 5 casi
 ascesso polmon. 1 caso
 neoplasie 2 casi
 emopatici 2 casi.

Considererò separatamente le varie condizioni morbose sofferman-
 domi particolarmente su quelle che alterano in modo più appariscen-
 te il ricambio idrico

1) nefropatici: Riporto nella seguente tabella i sin-
 goli casi di nefropatie confrontando in ciascuno di essi i valori
 di F', R'%Ur, B.U.C.

TABELLA 14

n°	diagnosi	F'	R'%Ur	BUC
43	nefrite cronica con anemia ipocronica grave	44,6	54,8	20,3
38/I	nefrosi lipoidica	53,3	76,1	12,8
38/II	nefrosi lipoidica	47,6	52,6	22,6
38/III	nefrosi lipoidica	35	25,3	26,1
32/I	gnfr. e vizio mitralico	40	24,8	30,1
32/II	gnfr. e vizio mitralico	20,9	43,9	10,6
36	albuminuria residua da gnfr. acuta recente	31,2	55,9	14,1
29	gnfr. acuta	24,3	60,6	9,5
18/I	gnfr. cronica	79,5	64,3	28,3
18/II	gnfr. cronica	39,9	27,6	28,9
18/III	gnfr. cronica	46,7	46	25,3
35	gnfr? acuta	80,9	53	38
30	gnfr. acuta	46,4	40,3	28,1
39	gnfr. cronica	16,5	71,2	4,8
27	insuff. renale da diabete ins.	16,8	24,3	12,8
14	gnfr. cronica	5,4	61,4	2,1

Lo studio della tabella 14, concernente il raffronto dei rap-
 porti fra coefficiente di depurazione ureica, filtrato glomerula

re, riassorbimento percentuale di urea, porta alle seguenti conclusioni:

in due casi (n.18/I e 35) la diminuzione della BUC si accompagna a valori normali di F' ed a valori aumentati di $R'\%Ur$.

in 6 casi - (nn.38/III, 32/I, 32/II, 18/II, 30, 27,) la diminuzione di BUC si accompagna a valori diminuiti di F' e a valori normali di $R'\%Ur$.

Negli altri casi la diminuzione della BUC si accompagna a valori diminuiti di F' ed a valori aumentati di $R'\%Ur$.

Come interpretare questi tre diversi atteggiamenti funzionali riscontrati nell'ambito delle nefropatie? Nel primo gruppo di pazienti la filtrazione glomerulare normale rende presumibile un'irrorazione sanguigna renale praticamente non ostacolata ed in ogni caso sufficiente.

In questi due casi però si riscontra un abnorme riassorbimento tubulare percentuale di urea per una diminuzione delle forze osmotiche dell'epitelio tubulare, una parte dell'urea, fugge attraverso la parete tubulare per ritornare ai vasi peritubulari e la depurazione ureica del sangue risulta deficiente malgrado la buona attività filtrativa del glomerulo.

Nel secondo gruppo di pazienti la funzionalità tubulare nei confronti del riassorbimento ureico non è praticamente alterata. Ma la deficienza della filtrazione glomerulare indica una difficoltà dell'irrorazione glomerulare per alterazioni anatomiche vasali, il che comporta un diminuito passaggio di urea e quindi una diminuzione della clearance.

; Nel terzo gruppo i due fattori (alterate circolazione e diminuzione della capacità di barriera tubulare) si ⁵⁵ addeociano e con-

cerrene, seppure in diversa misura, a produrre la diminuzione della depurazione ureica sanguigna.

Si può anche verificare una quarta possibilità (caso n.15 - glomerulonefrite acuta - tabella 3f). In un paziente affetto da glifr. acuta venne determinata la prova di Reberg, durante il periodo di sblocco renale. Si rilevarono i seguenti dati:

F^o = 147,9 (quindi sup. alla norma)
R^o%Ur = 60,2 %
BUC = 59

In questo paziente accanto ad una situazione glomerulare ottima ed ad una B.U.C. normale si è rilevata un' R^o%Ur superiore alla norma. Bisogna ammettere che alla sua rigione con restituito ad integra della funzione glomerulare, non si sia associata la ripresa della funzione tubulare. In questo caso la BUC è rimasta normale, malgrado l'^{alta} aumento del riassorbimento percentuale ureico, grazie all'iperfunzione glomerulare.

Quindi, al meccanismo puramente glomerulare invocato dagli AA. americani nella patogenesi della diminuzione della BUC nelle nefropatie ritengo possa aggiungersi un fattore tubulare (abnorme riassorbimento retrogrado dell'urea) che può agire isolatamente o parallelamente al primo.

2) epatopatie: lo studio del comportamento della BUC nelle epatopatie è stato oggetto di un certo numero di ricerche, tutte concordanti nell'ammettere come dato rilevabile nella maggior parte dei casi una diminuzione della BUC stessa. (MARCOLONGO, CUIZZA, ECC.)

La patogenesi del fenomeno è analizzata in un lavoro del MARCOLONGO concernente lo studio di un'ampia casistica di pazienti affetti da forme morbose varie, acute o croniche. Questo A. sulla base dei meccanismi patogenetici presentati dagli AA. Americani

sopracitati, ritiene certa l'origine delle alterazioni della clearance, nell'ambito della reazione del fegato, inquantochè il fattore anatomico meccanico (alterazione dell'apparato glomerulare) non può essere preso in considerazione nel caso delle epatopatie mentre il fattore dinamico-funzionale (alterazioni circolatorie generali) risulta egualmente poco probabile. L'A. pensa pertanto che alla genesi del fenomeno, concorrendo essenzialmente il fattore urinario (diminuita concentrazione dell'urea urinaria), e non potendo tale fattore ritenersi legato ad un'impermeabilità del parenchima renale irrorato, si debba invece, quale momento patogenetico, la diminuita proprietà urogenetica del fegato lese, fatto questo ben noto nell'insufficienza epatica, e valorizzato in diverse prove funzionali.

Ripertiamo nella seguente tabella il confronto dei valori di F' , $R'\%Ur$, e BUC nei casi di epatopatia descritti nella mia casistica.

TABELLA 15

n°	diagnosi	F'	$R'\%Ur$	BUC
17	ittero catarrale	118,1	65,1	41
44	cirrosi colestatica	83,4	51,2	40,8
21	ittero catarrale	113,1	60	40,8
22	colecistite	76,8	51,2	37,6
37	cirrosi epatica	55,5	24,4	42,1

L'esame della tabella 15 permette di rilevare i seguenti fatti:

1) nei primi 4 pazienti si è riscontrata modica diminuzione della B.U.C., associata a filtrazione glomerulare ottima ed ad aumento del riassorbimento percentuale ureico.

2) Nella quinta paziente la diminuzione della BUC si associa a diminuzione della capacità filtrativa del glomerulo ed a normale riassorbimento percentuale ureico.

In base ai risultati della mia casistica si possono quindi trarre le seguenti conclusioni:

- negli epatici la diminuzione della BUC può essere dovuta a due differenti meccanismi:

- 1) diminuzione della capacità di barriera del tubulo (il che condizionando un aumento del riassorbimento di urea spiega la diminuzione della concentrazione ureica urinaria già osservata da MARCOLONGO).
- 2) Diminuzione di offerta di apporto idrico ai capillari renali, probabilmente per le alterazioni del ricambio idrico legate all'affezione morbosa (ascite, edemi, ecc.) e di natura puramente extrarenale.

A mio parere l'asserzione del MARCOLONGO di un'eventuale influenza della diminuita capacità urogenetica del fegato conserva la sua importanza (anche se difficilmente dimostrabile sperimentalmente) nel concorrere alla patogenesi del fenomeno

3) cardiopatici: - nella casistica da me riportata sono compresi 5 casi di cardiopatia. Nella tabella seguente sono riportati i valori riferentisi all' F' , $R'\%Ur$, BUC in tali pazienti:

TABELLA 16

n°	diagnosi	F'	$R'\%Ur$	BUC
19	aritmia totale	46,2	29,1	34,2
13	scompenso totale di cuore	9,7	63,6	3,5
20	miocardiosclerosi e scompenso	49,2	45,3	27,5
11	miocardiosclerosi e scompeso	46,8	51,5	26,6
33	miocardite	68,6	64,3	28,3

Anche in questo gruppo di pazienti sono state considerate varie possibilità di rapporto tra i tre fattori.

1) In un caso (n.19) ad una diminuzione della BUC corrisponde una diminuzione del filtrato glomerulare ed un normale valore di $R'\%Ur$.

~~Σικπμνκμκκκκ~~

2) In un caso (n.33) ad una diminuzione della BUC corrisponde un valore di F' ai limiti inferiori della norma, ed un valore di $R'\%Ur$ aumentato.

3) Negli altri tre casi, alla diminuzione della BUC si associa diminuzione di F' ed aumento dell' $R'\%Ur$

Possiamo pertanto concludere che nel determinismo della diminuzione della BUC nei cardiopatici entrano in gioco due fattori:

- 1) Diminuzione del filtrato glomerulare dipendente dalle alterazioni del circolo generale prodotte dalla minorata funzione cardiaca (il che è ammesso dalla maggior parte degli AA. che si è occupata dell'argomento)
- 2) Aumento del riassorbimento percentuale ureico, dipendente dalla diminuita capacità antiosmotica tubulare, la quale a sua volta è dipendente dalle alterazioni circolatorie generali e locali (rene da stasi)

I due fattori possono associarsi in varia misura come risulta dai casi 13, 20, 11.

Non sto qui a prendere in considerazione il meccanismo patogenetico della riduzione della BUC nei rimanenti casi, in cui questa si è verificata, poichè dovrei in questo caso abbandonarmi a ipotesi e a induzioni difficilmente dimostrabili

Ritengo tuttavia utile procedere ad un esame riassuntivo dei vari momenti patogenetici della BUC i quali vengono schematizzati nella tabella 17 di cui a pagina seguente.

TABELLA 17

B.U.C.	F'	R' % U _r	PATOGENESI
diminuito	diminuito	normale	a) affezione extrarenali da alterazioni circolatorie pre renali oppure b) affezione renale puramente glomerulare, senza compromissione tubulare.
diminuito	normale	aumentato	c) insufficienza funzionale tubulare con diminuzione delle capacità antiosmotiche dell'epitelio tubulare renale
diminuito	diminuite	aumentate	d) associazione del fattore a) o del fattore b) col fattore c)
normale	normale	aumentato	e) insuff. funzionale tubulare residua da progressa glomerulonefrite

Prima di concludere la trattazione, ritengo opportuno ancora accennare ad un particolare aspetto funzionale nei riguardi dell'escrezione di urea rilevate nei diabetici.

In questi pazienti (specie nei periodi di maggiore gravità della malattia) è stata costantemente constatato (vedi tabella 3g e 3h) un comportamento paradossale che non ha riscontro in nessun'altra affezione morbosa.

Infatti, in questi ammalati, l'I.C.Urea è sempre stato trovato nettamente superiore, e spesso anche in misura notevole, al l'I.C.Creatininico.

Il rapporto tra i due I.C. è risultato costantemente inferiore all'unità, raggiungendo cifre anche assai basse (in un caso, 0,37) e la B.U.C. ha dimostrato valori sempre assai alti (in un caso, 162) e sempre nettamente superiori a quelli del filtrato

glomerulare che dimostra invece valori assai bassi.

Già altri ricercatori hanno osservato questo particolare comportamento del diabetico (ARKIN e POPPER) che può essere spiegato in due modi:

a) ammettendo un abnorme riassorbimento tubulare di creatinina

b) ammettendo una secrezione tubulare di urea.

La prima ipotesi è sostenuta da McCAUCE e WIDOWSON che avrebbero dimostrato un patologico riassorbimento di creatinina nel coma diabetico.

Ma tale eventualità non risulta, a mio parere, probabile, se si tengono presenti le ricerche di BRUNIN, SMITH e SMITH i quali hanno dimostrato che il grado di diffusione dell'urea è maggiore di quello della creatinina, il che andrebbe quindi a negare la possibilità di un abnorme riassorbimento di queste sostanze senza un concomitante riassorbimento di urea. Più verosimile appare quindi la seconda ipotesi, ossia quella di una secrezione di urea da parte dell'epitelio tubulare del diabetico.

Per quale meccanismo ciò avvenga non è facilmente dimostrabile: mi limito pertanto a segnalare questo paradossale comportamento del rene diabetico, ripromettendomi di istituire una serie di ricerche allo scopo di giungere ad una soluzione del problema.

CONCLUSIONI

Dalle ricerche eseguite è possibile concludere quanto segue:

- 1) Esiste una regolazione intrarenale di rapporti funzionali fra i due segmenti del nefrone, per cui la diminuzione di funzionalità di un segmento comporta maggior possibilità di oscillazioni funzionali dell'altro segmento.
- 2) Lo studio della funzionalità tubulare, nelle varie condizioni morbose, ha permesso di rilevare che la minorazione funzionale di essa condiziona una diminuzione del riassorbimento idrico, ed un aumento del riassorbimento ureico (diminuzione della capacità vitale di barriera)
- 3) Nelle nefropatie con scompenso renale grave si ha diminuzione del riassorbimento ureico solo apparente, inquantochè, nelle suddette condizioni, oltrechè per l'urea, la capacità vitale di barriera diminuisce anche per la creatinina.
- 4) E' stato stabilito il concetto di insufficienza tubulare latente di cui è misura il riassorbimento percentuale ureico. Tale fattore rivela assai maggiore sensibilità rispetto ad altri fattori finora considerati (RU di Ferro Luzzi) in quanto capace di evidenziare alterazioni funzionali tubulari prima della comparsa di alterazioni ematochimiche.
- 5) Insufficienza tubulare latente è riscontrabile in alcuni casi di epatopatie, cardiopatie, disfunzioni ipofisarie oltre che in periodi, iniziali o di risoluzione delle nefropatie.
- 6) La B.U.C. può presentare alterazioni nel senso di una diminuzione in varie condizioni morbose (nefropatie, cardiopatie, epatopatie). Lo studio del comportamento della filtrazione glomerulare, del riassorbimento percentuale ureico, e del B.U.C.

permette di valutare la patogenesi della diminuzione del coefficiente di depurazione ureica.

7) I diabetici presentano un comportamento dell'escrezione ureica quale non si riscontra in nessun'altra condizione morbosa. Tale comportamento, consistente in una capacità concentrativa renale superiore per l'ureade per la creatinina, porta ad ammettere, con probabilità lo stabilirsi di una secrezione tubulare di urea.



B I B L I O G R A F I A

- ARKIN e POPPER Arch. Int. Med. 65-627-1940
- AUSTIN, STILLMAN e VAN SLYKE Journ. Biol. Chem. 46-91-1921
- BRUNIN, SMITH e SMITH Journ. Biol. Chem. 118-667-1937
- GUIZZA Clin. Chirurgica 14-619-1938
- EKEHORN Acta Medica Scand. 120-227-1945
idem 122-134-1945
- ELLIS e WEISS J.A.M.A. 100-875-1933
- FERRO LUZZI Minerva Medica II-421-1939
idem II-570-1933
idem II-217-1934
idem II-446-1935
- Arch. Scand. Medica 641-475-1936
- Zeitschr. f.d.Exper.Med. 94-708-1934
- HOLTEN e REBERG Acta Medica Scandinava 74-479-538-1931
- McAUCE e WIDOWSON J. Physiol. 95-36-1939
- McINTOSH, MILLER e VAN SLYKE Journ. Clin. Invest. 6-427-467-1929
- NISHI Arch. Exper. Path. 6-1910
- POPPER e BROD Zeitschr. f.d. klin. Med. 134-196-1938
- POULSSON Journ. Phys. 69-411-1930
- REBERG Biochem. Journ. 20-447 e 20-461-1926
- WEARN Amer. Journ. Phys. 59-490-1922
- WEARN e RICHARDS Amer. J. Phys. 71-209-1924
Journ. Biol. Chem. 66-247-1925
- YAMAGUCHI Journ. Exper. Med. 18-392-1921

T e r i n o
13 Ottobre 1948

==