

Dott. ORESTE BONGINI

**FREQUENZA E SIGNIFICATO  
DELLA IPERURICEMIA NEGLI  
IPERTESI FLORIDI.**

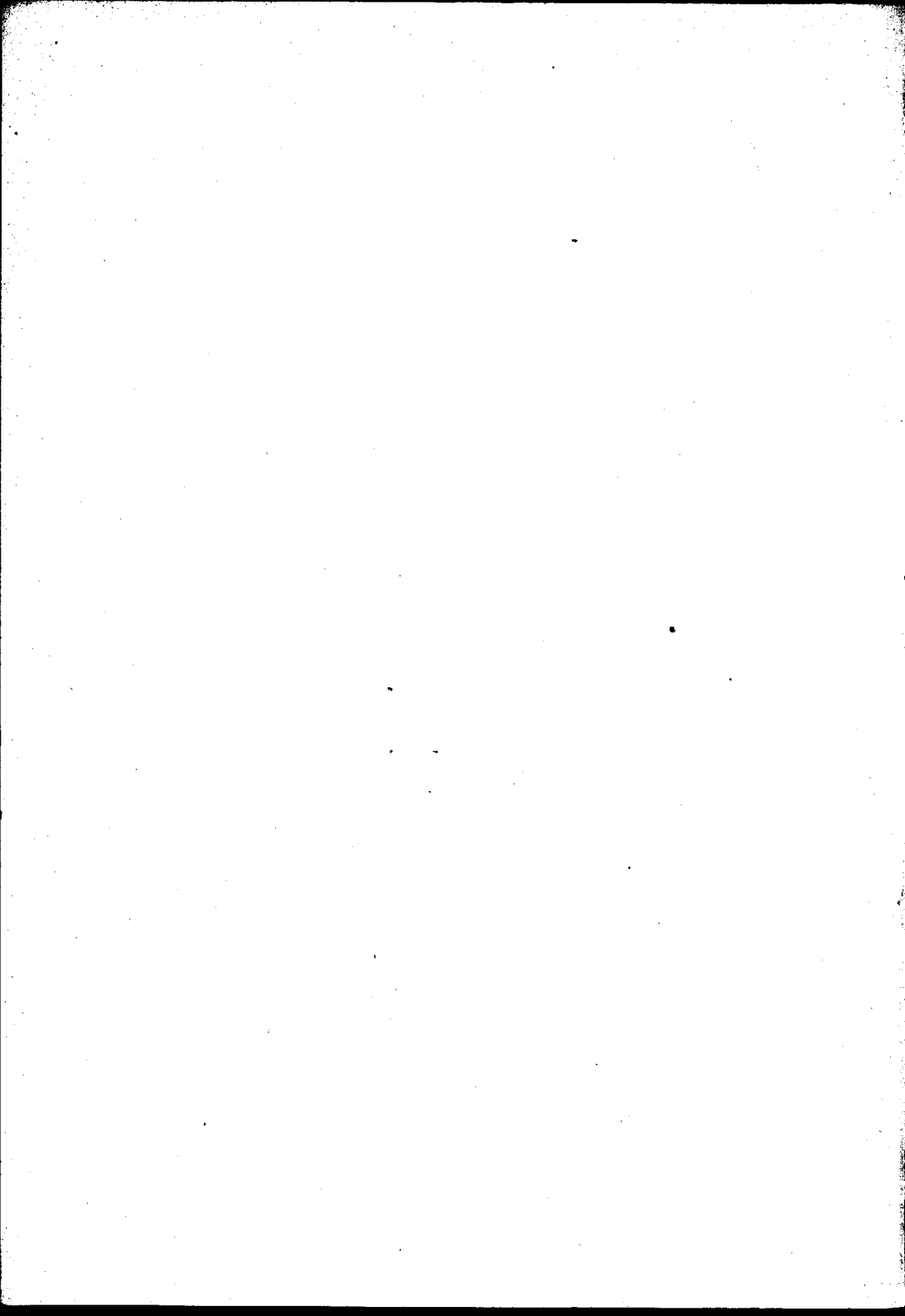
Estratto dall'ARCHIVIO  
PER LO STUDIO DELLA FISIOPATO-  
LOGIA E CLINICA DEL RICAMBIO

Anno IX - Fasc. III



DITTA TIPOGRAFIA CUGGIANI  
ROMA - VIA DELLA PACE, 35

1941-XIX



## FREQUENZA E SIGNIFICATO DELLA IPERURICEMIA NEGLI IPERTESI FLORIDI

DOTT. ORESTE BONGINI

Le ricerche cliniche e sperimentali condotte in tema di ipertensione arteriosa sono numerose ed istruttive, tantochè si può affermare che pochi altri campi della patologia umana abbiano conosciuto così grande fervore di studio. Specialmente in questi ultimi decenni abbiamo assistito ad un rapido susseguirsi di nuove concezioni patogenetiche alle quali sia l'osservazione clinica che quella sperimentale hanno portato un contributo non indifferente. Ciò non significa però che i concetti dei vecchi ricercatori abbiano assunto valore puramente storico, chè spesso motivi di altro tempo ritornano attualmente rinnovati alla luce delle moderne conoscenze.

Ne abbiamo un esempio molto istruttivo ed interessante nel campo che concerne i rapporti tra apparato renale e pressione arteriosa. Dall'epoca in cui ipertensione significava nefrite (GULL e SUTTON), attraverso la classica concezione vohlardiana di ipertensione pallida ed ipertensione rossa, siamo giunti alla concezione dell'ischemia renale quale base patogenetica della malattia ipertensiva (GOLDBLATT). È l'evoluzione di una idea che, dapprima tenacemente legata ad un substrato anatomico, si è da questo gradualmente svincolata per poggiare infine sopra una base funzionale. E d'altro lato al vecchio concetto della ipertrofia delle capsule surrenali (VAQUEZ e AUBERTIN) ecco succedere « l'impronta simpatico-adrenale orientata in senso vaso-costrittivo quale fattore centrale della malattia ipertensiva » (GREPPI), ed in epoca più recente aggiungersi l'ipofisi ed il sistema diencefalo-ipofisario come motivo responsabile centrale di molte sindromi ipertensive.

Tutta l'importanza degli studi moderni in questo difficile campo della nostra disciplina consiste nell'aver impostato il problema della ipertensione arteriosa sopra basi dinamiche: al criterio statico anatomico subentra uno funzionale. L'acuta osservazione di CUSHING sopra i rapporti intercorrenti tra ipofisi ed apparato surreno-ipofisario e l'insieme delle esperienze atte a realizzare una ipertensione arteriosa come espressione di uno squilibrio nero-umorale (HERING) hanno portato un notevole contributo in questo senso.

Concezioni così dinamiche dovevano necessariamente imporre alla attenzione degli studiosi il problema dei rapporti tra i più svariati aspetti della patologia funzionale e metabolica nei confronti della malattia ipertensiva. Il problema della associazione tra ipertensione arteriosa e disquilibri del metabolismo viene così a delinearsi, direi meglio torna ad imporsi sotto nuovi aspetti nel quadro delle più moderne acquisizioni.

Troppo ben conosciuti sono i rapporti che intercorrono tra ipertensione arteriosa e ricambio glucidico perchè mi debba a lungo soffermare su questi. Basterà ricordare che dopo le prime osservazioni di NEUBAUER circa l'esistenza di una iperglicemia negli ipertesi, fiorì una numerosa messe di lavori concernenti le alterazioni del metabolismo dei carbidrati nella malattia ipertensiva (DÖRLE, HAGELBERG, IVAL e LOEWY, JONAS, HYLIN, HITZENBERGER, ROMCKE, VOEGELIN, SCHWAB, FISHERBERG, HERRICK, KEITZ, GALLUPI, MARAÑON, GINOULHIAC, KILLIAN, MEYERS, MOHLER, MUSSER e WRIGHT, PEARCE, BOTTI, FARINI ecc.). Così alcuni segnarono un aumento del tasso glicemico a digiuno, altri posero in evidenza mediante prove dinamiche una diminuzione di tolleranza ai carbidrati, altri infine cercarono di stabilire quasi un rapporto tra grado di iperglicemia e grado tensionale (RATHERY, DEVAUCHELLE), rapporto però che il più delle volte venne negato (HAGELBERG, BORDET, HARLE FRANZ): non mancarono anzi osservazioni di glicemia contenuta nei limiti della normalità (LABBÉ e DENOVELLE, HILLING, FRANK, KOHLER) oppure perfino al di sotto di questa (ROSENTHAL, ASHE-POINDEXTER e MAC BRAYER).

Un triplice disturbo metabolico (iperglicemia, iperuricemia e ipercolesterinemia) fu osservato abbastanza di frequente nella ipertensione da MAJOR.

Particolarmente i rapporti tra ipertensione arteriosa e diabete mellito furono oggetto di studio. Come conclusione di queste ricerche si può affermare che la constatazione di un vero stato diabetico nel corso della malattia ipertensiva risultò di gran lunga minore rispetto alla frequenza di uno stato ipertensivo nei soggetti diabetici anziani (KVLIN, MARAÑON, JANEWAY, VAQUEZ e LECONTE, PELLISSIER, CARRIÈRE e HURIEZ, KATZ-KLEIN). Si è parlato di « diabete neurogeno » (VEIL e REISERT), di diabete ipertonico (KVLIN), di complesso « ipertensione-iperglicemia-iperuricemia » (HITZENBERGER e RICHTER-QUITTNER, KVLIN) quali altrettanti esempi di sindromi ipertonico-dismetaboliche.

Si volle ricondurre tutto il complesso morboso ad uno stesso momento etiopatogenetico, ma la interpretazione dei vari Autori non risultò univoca. KVLIN infatti, partendo da rilievi di ipocalcemia e di reazioni paradossale da adrenalina in soggetti ipertesi, ammetteva una patogenesi di ipervagotonismo; al contrario HITZENBERGER avanzava l'ipotesi di una iperadrenalinemia, mettendo in risalto le dif-

ferenze esistenti tra l'iperglicemia e l'iperuricemia rispettivamente del diabetico e del gottoso con quelle di soggetto iperteso, poichè in quest'ultimo l'aumento del tasso urico-glicemico è verosimilmente da riportarsi ad una sovrapproduzione di acido urico e di glucosio (interpretabile come esagerata mobilitazione di zucchero dalle riserve di glicogeno). MOHLER vide frequentemente l'ipertensione associarsi a glicosuria ed obesità, osservando come in alcuni di questi casi la riduzione del tasso glicosurico si accompagnasse ad abbassamento del livello tensivo.

Anche Autori americani assegnarono grande importanza all'obesità ed al diabete quale terreno favorevole allo sviluppo di una tendenza ipertensiva (NUZUM, PALMER, ROWLAND, FORSTER, WEISS).

L'ipertensione nei soggetti obesi è stata particolarmente studiata da MERKLEN, GALLAVARDIN, MARTINET, HECKEL, VON NOORDEN, AUBERTIN e LE COURSIER, WEIL ecc., e talvolta fu possibile dimostrare una certa proporzione tra il livello tensorio ed il grado di obesità (FIESSINGER, LIAN).

Vecchie ricerche di BUOCHARD avevano dimostrato come nelle malattie artritiche iperuricemiche esistesse frequentemente un aumento della pressione arteriosa, motivo questo ripreso in seguito da BAUER. L'ipertensione fu considerata da HUCHARD e da SENAC come la più frequente manifestazione dell'artrismo. Qualcuno volle poi considerare questa iperuricemia come espressione delle alterazioni artritiche ed ossee che con tanta facilità si riscontrano nel climaterio femminile, condizione questa che predispone particolarmente alla malattia ipertensiva (ADLER, ASCHNER, NOWOCK, MARAÑON ecc.).

Più o meno elevati livelli uricemici furono riscontrati nell'ipertensione arteriosa da TANNHAUSER e WEISS, HITZENBERGER e RICHTER-QUITTNER, KYLIN, ANTONETTI). Si ammise altresì che una iperuricemia dovuta ad una disfunzione epato-endocrina potesse costituire la base di una ereditarietà ipertensiva (MORTENSEN). WALDBOTT riuscì a dimostrare in alcuni casi di ipertensione essenziale una base allergica adducendo, a sostegno della sua tesi, la associazione della ipertensione arteriosa con asma bronchiale, eczema, urticaria, malattie nelle quali sono ben note le alterazioni del ricambio dei nucleoproteidi. Per quanto riguarda il comportamento della pressione arteriosa nella gotta, alcuni Autori come il CRITZMANN ed il ROBECCHI notarono spesso una associazione dei due fatti morbosi, mentre altri ne ridussero più o meno la percentuale di frequenza (PAILLARD, GEISBÖCK, GUDZENT).

Abbiamo veduto con rapido sguardo quali e quanto numerosi siano i rapporti che intercorrono tra la patologia metabolica ed il campo della ipertensione arteriosa, secondo limiti ancora incerti e mal definiti ma che tendono a divenire sempre più concreti: si è perfino arrivati a considerare l'ipertensione come una diatesi al pari del diabete, dell'artrismo e della gotta (LIAN e FINOT, DUMAS), ed è abbastanza recente (1932) la esplicita affermazione di PENDE che vuole ricondurre l'ipertensione arteriosa tra le malattie del ricambio. Si ha però l'impressione che ancora nella maggioranza degli studiosi prevalga la tendenza a considerare il vizio metabolico associato quasi occasionalmente all'aumento del livello tensivo, senza riconoscere alcun rapporto intimo di patogenesi intercorrente tra i due fatti morbosi.

In altri termini il rilievo di una iperglicemia, di una iperuricemia o di una obesità in terreno ipertensivo significa per molti motivi banale di semplice coincidenza. È — come dissi in principio — nell'opera di CUSHING che un complesso ipertonico-dismetabolico comincia a concretizzarsi in una entità patologica a significato unitario. Nella malattia, che prende il nome dal neuro-chirurgo americano, i due termini ipertensione e vizio metabolico si fondono intimamente, dominati entrambi da un unico momento ipofisario.

Lo studio del ricambio dell'acido urico è il lato più trascurato e meno conosciuto di tutto il disquilibrio metabolico in materia di ipertensioni associate: al mio Maestro però, in base ad osservazioni cliniche è parso degno d'interesse anche questo motivo, che mi è stato affidato per indagini metodiche. Dopo ricerche preliminari già altrove riferite, abbiamo portato la nostra attenzione sul campo dei cosiddetti ipertesi floridi.

Tali soggetti, che si possono identificare con gli « ipertesi rossi » di VOHLARD e che già molto tempo prima il DE GIOVANNI aveva intraveduto nei suoi « pletorici arteriosi », cadono sotto la osservazione del medico piuttosto come casistica ambulatoria che di ospedale. Compresi tra il quarto ed il sesto decennio di vita, molto spesso contrassegnati da tare metaboliche familiari, presentano un particolare « habitus » costituzionale orientato più o meno decisamente verso il tipo *picnico*, con valori ipernormali di massa sanguigna a tipo di *vera pletora globulare e plasmatica* (GREPPI e Coll.).

Un gruppo di tali floridi ipertesi fu sottoposto alle seguenti ricerche:

1) rilievo statico del livello uricemico ed uricurico; 2) studio del comportamento della prova da carico con acido urico.

Non ci fu possibile eseguire sempre tutte le ricerche in ogni soggetto, poichè, avendo reclutato parte del nostro materiale di studio tra la casistica ambulatoria, ce lo impedirono ovvie ragioni di contingenza: nell'insieme il dosaggio dell'acido urico ematico ed urinario fu eseguito in 23 soggetti; in 12 fu determinata anche la prova da carico.

Compresi nel quinto-sesto decennio di vita, quasi tutti presentavano una chiara impronta dismetabolica familiare. Sopra i 180-90 mm. di Hg. rispettivamente di pressione massima e minima si aggirò il livello tensivo nella maggior parte dei casi: in pochi si oltrepassò il limite di 200 mm. di Hg.. In complesso una ipertensione contenuta entro limiti discreti, senza segni spiccati di sclerosi vascolare; con funzione renale integra, chè l'urea ematica e le prove di concentrazione e di diluizione si mantennero entro i limiti della normalità. In circa la metà dei soggetti esaminati furono rilevati disturbi della glicoregolazione consistenti talora in semplice iperglicemia, talora in veri stati di diabete. In alcuni

casi notammo una floridezza nutritiva, talvolta con le note di una obesità ipertonica. I nostri ammalati mantennero sempre una dieta mista ipopurinica: anche quelli di osservazione ambulatoria erano sottoposti ad una alimentazione povera in nucleoproteidi, come regime già imposto da necessità terapeutiche (diabete, obesità). Abbiamo preferito questo regime alimentare a quello totalmente privo di purine, come ancora molti ricercatori adottano, poichè ci è sembrato in certo qual modo antifisiologico impoverire i tessuti del loro normale contenuto in acido urico (USSEGLIO) e d'altronde era più giusto studiare i soggetti a dieta reale media.

I valori statici dell'uricemia e dell'uricuria rappresentano la media di determinazioni ripetute in tre giorni consecutivi: questa tecnica rigorosa si poté applicare nei malati di ospedale, poichè, come dissi in principio, i casi di ambulatorio si sottrassero per ovvie ragioni alla nostra osservazione continuata. Ambedue le frazioni uricemiche — plasmatica e globulare — furono determinate. La prova da carico venne eseguita mediante somministrazione endovenosa di gr. 0,50 di acido urico, secondo la soluzione di KÖHLER: i prelievi furono fatti dopo 1, 3, 6, 24 ore dalla iniezione; il dosaggio dell'uricuria fu determinato anche nei giorni successivi al carico. I metodi di dosaggio usati furono quello di BENEDICT per l'uricemia e quello di FOLIN-SHAFFER per l'uricuria. (Rimando ad una mia precedente nota per particolari di tecnica più dettagliati: « Pol. Sez. Prat. », N. 11.1939).

L'uricemia plasmatica « basale » in tutti i casi presi in considerazione, ad eccezione di due (12°, 15°), risultò superiore ai limiti della normalità: in media il valore uricemico percentuale fu di mgr. 4,73, oscillando entro limiti di mgr. 4 (livello massimo normale secondo il metodo di BENEDICT) e mgr. 7. Il tasso dell'acido urico globulare si dimostrò inferiore a quello determinato sul plasma sanguigno con uno scarto medio di mgr. 3,03, variando entro limiti di mgr. 0,80 e mgr. 4,73. In un solo caso (12) al contrario l'acido urico contenuto nei globuli rossi fu superiore a quello del plasma. L'uricuria giornaliera si aggirò sopra i gr. 0,51 di acido urico, con una concentrazione di gr. 0,45 per mille di urina.

La prova da carico purinico dimostrò in tutti i casi il suo acme uricemico in corrispondenza della prima ora dalla somministrazione del carico. Il livello dell'acido urico plasmatico superò di circa mgr. 1,50 il limite di partenza; in tre osservazioni (1°, 3°, 8°) l'aumento fu di oltre mgr. 2,50, mentre in un solo caso (5°) la curva si elevò solamente di mgr. 0,88 rispetto ai valori di base. In seguito il tasso urico-plasmatico cominciò a declinare, pur rimanendo tuttavia verso la sesta ora ancora lontano dal limite basale, che non veniva raggiunto neppure il giorno dopo il carico. Tuttavia queste differenze in più rilevate fino a 24 ore dalla somministrazione endovenosa di acido urico si sono dimostrate di lieve entità. Anche la curva dell'acido urico globulare presentò in genere

oscillazioni parallele all'andamento di quella plasmatica, con tendenza a raggiungere i valori basali in un periodo di tempo un poco minore.

Durante la giornata in cui venne effettuato il carico, l'uricuria totale aumentò in media di gr. 0,33: l'aumento variò entro limiti da gr. 0,25 a gr. 0,40 di acido urico, con un « deficit » di eliminazione che oscillò da valori massimi del 50 per cento a valori minimi del 20 per cento

| Numero | Nome          | Pressione<br>arteriosa | Uricemia<br>plasma | Uricemia<br>sangue<br><i>in toto</i> | Uricemia<br>globulare | Uricuria<br>‰<br>in gr. | Uricuria<br>totale<br>24 ore in gr. |
|--------|---------------|------------------------|--------------------|--------------------------------------|-----------------------|-------------------------|-------------------------------------|
|        |               |                        | mgr. ‰             | mgr. ‰                               | mgr. ‰                |                         |                                     |
| 1      | F. Cesare .   | 190/110                | 5                  | 3,12                                 | 1,10                  | 0,60                    | 0,47                                |
| 2      | M. Maria .    | 205/110                | 4,28               | 2,56                                 | 0,56                  | 0,48                    | 0,51                                |
| 3      | F. Giuseppa   | 250/120                | 5,12               | 3,12                                 | 0,70                  | 0,56                    | 0,40                                |
| 4      | R. Guido .    | 210/130                | 6,32               | 4                                    | 1,59                  | —                       | —                                   |
| 5      | A. Guido .    | 170/115                | 7                  | 4,81                                 | 2,34                  | —                       | —                                   |
| 6      | P. Giuseppe   | 165/105                | 5,32               | 4,12                                 | 3,10                  | 0,32                    | 0,40                                |
| 7      | D. C. Dario   | 210/110                | 5,16               | 3,56                                 | 0,43                  | 0,45                    | 0,50                                |
| 8      | S. Vittorio . | 180/110                | 4,12               | 3,44                                 | 2,76                  | 0,50                    | 0,50                                |
| 9      | P. Dino . .   | 185/110                | 5,32               | 3,61                                 | 1,70                  | —                       | —                                   |
| 10     | D'A. Amal.    | 210/100                | 5                  | 2,96                                 | 0,75                  | 0,25                    | 0,50                                |
| 11     | B. Giuseppe   | 170/80                 | 4,84               | 3,24                                 | 1,23                  | 0,50                    | 0,70                                |
| 12     | C. Salumina   | 160/95                 | 3,60               | 4,36                                 | 5,36                  | 0,40                    | 0,40                                |
| 13     | F. Ferdinan.  | 160/90                 | 4                  | 2,72                                 | 0,49                  | 0,25                    | 0,47                                |
| 14     | A. Amalia .   | 170/95                 | 4,36               | 3,88                                 | 3,18                  | 0,57                    | 0,77                                |
| 15     | R. Fiamm. .   | 180/80                 | 3,80               | 2,49                                 | 0,88                  | 0,40                    | 0,48                                |
| 16     | P. Ida . . .  | 150/75                 | 4,05               | 3,11                                 | 1,93                  | 0,60                    | 0,75                                |
| 17     | V. Emilio .   | 170/90                 | 4,50               | 3,20                                 | 1,67                  | 0,60                    | 0,50                                |
| 18     | G. Vittoria . | 180/90                 | 4                  | 2,40                                 | 0,66                  | 0,40                    | 0,50                                |
| 19     | G. Barbera .  | 210/120                | 4,12               | 2,72                                 | 1,08                  | 0,75                    | 0,45                                |
| 20     | S. Renato .   | 170/110                | 4,48               | 3,68                                 | 1,76                  | 0,46                    | 0,40                                |
| 21     | S. Eudossia   | 190/95                 | 4,80               | 4,44                                 | 4                     | 0,60                    | 0,45                                |
| 22     | B. Giulio .   | 160/80                 | 4,90               | 4,25                                 | 3,60                  | 0,58                    | 0,69                                |
| 23     | C. Mario .    | 190/95                 | 4,24               | 3,76                                 | 3,25                  | 0,30                    | 0,51                                |

| Numero | Nome          | Curva uricemica |       |       |       |        | Uricuria            |                   |
|--------|---------------|-----------------|-------|-------|-------|--------|---------------------|-------------------|
|        |               | prima           | 1 ora | 3 ore | 6 ore | 24 ore | prima<br>del carico | dopo<br>il carico |
| 1      | D'A. Amalia . | 5               | 7,68  | 6,76  | 6,12  | 5,80   | 0,50                | 0,85              |
| 2      | B. Giuseppe . | 4,84            | 5,96  | 5,52  | 5,16  | 4,80   | 0,70                | 0,90              |
| 3      | C. Salumina . | 3,60            | 6,48  | 5,68  | 5,80  | 5,08   | 0,40                | 0,70              |
| 4      | A. Amalia .   | 4,36            | 6,24  | 5,12  | 5,24  | 4,80   | 0,77                | 0,87              |
| 5      | R. Fiammetta  | 3,80            | 4,68  | 4,48  | 4     | 4,10   | 0,48                | 0,77              |
| 6      | P. Ida . . .  | 4,05            | 5,80  | 6,15  | 3,70  | 4,30   | 0,75                | 1,10              |
| 7      | V. Emilio . . | 4               | 5,10  | 4,92  | 4,95  | 3,85   | 0,50                | 0,75              |
| 8      | G. Vittoria . | 4               | 6,64  | 5,68  | 4,68  | 4,96   | 0,50                | 0,82              |
| 9      | S. Renato . . | 4,48            | 5     | 5,24  | 5,16  | 4,40   | 0,40                | 0,80              |
| 10     | S. Eudossia . | 4,80            | 6,40  | 5,40  | 5,40  | 4,52   | 0,45                | 0,76              |
| 11     | C. Giulio . . | 4,90            | 6,20  | 5,62  | 5,40  | 5      | 0,69                | 1,04              |
| 12     | C. Mario . .  | 4,24            | 6,04  | 5,68  | 5,20  | 4,44   | 0,51                | 0,86              |

Curve da carico di acido urico (gr. 0,50 per via endovenosa).  
(I valori dell'uricemia plasmatica sono espressi in mgr. ‰. I valori uricurici sono espressi in gr. e rappresentano l'uricurcia totale delle 24 ore).

rispetto alla quantità di acido urico somministrato (gr. 0,50). La somministrazione purinica determinò un aumento discreto della diuresi; ciò non toglie che il potere di concentrazione del rene per l'acido urico si sia dimostrato notevolmente aumentato, raggiungendo così valori elevati di uricurcia percentuale. Nei giorni seguenti alla prova da carico i valori uricurici ritornarono entro i limiti di partenza.

Lo studio del bilancio emato-urinario dell'acido urico, come semplice rilievo statico dei due livelli uricemico ed uricurico, ci permette di rilevare subito una alterazione del ricambio nucleinico: iperuricemia di base contenuta entro limiti modesti ma netti e costanti, ed uricurcia giornaliera media — sia percentuale che assoluta — aggirantesi un poco sopra i valori massimi della normalità. Infatti una eliminazione giornaliera di gr. 0,51 di acido urico rappresenta un quantitativo uratico di una certa entità, quando si tenga conto del regime alimentare povero in purine imposto ai nostri soggetti.

Il turbamento metabolico si rende ancora più manifesto quando si osservi l'andamento della prova dinamica da carico. La curva uricemica

dopo somministrazione endovenosa di acido urico rimane ad un tasso elevato per un periodo di tempo maggiore di quello che siamo soliti osservare nel soggetto normale di controllo; notevole è la scarica purinica urinaria che si nota dopo il carico. Ecco un insieme di reperti statici e dinamici che potremmo sintetizzare nella espressione di « diabete urico », terminologia questa che però non ci impegna affatto sopra analogie di meccanismi patogenetici rispetto a quanto succede nel metabolismo dei glucidi.

L'abnorme aumento dell'acido urico nel sangue, che si esplica in terreno di ipertensione arteriosa, potrebbe facilmente orientare la discussione sopra i rapporti intercorrenti tra vizio circolatorio e funzione del rene. Si potrebbe cioè interpretare l'iperuricemia come fenomeno di ritenzione, ben conoscendo quali influssi dannosi induca sopra l'apparato renale lo stato ipertensivo. Molto è stato scritto a questo riguardo, ma tuttavia nel nostro campo di studio possiamo affermare sicuramente che il filtro glomerulare è estraneo alla patogenesi del quadro dismetabolico purinico.

Questa nostra asserzione non si basa soltanto sopra la negatività di alcune classiche prove atte a cimentare la funzione del rene (concentrazione e diluizione), nè sopra il responso di un tasso ureico ematico contenuto entro limiti normali, ma bensì sopra il particolare comportamento della eliminazione urinaria dell'acido urico stesso: una lesione anche iniziale dell'emuntorio renale, se ci spiega l'aumento del tasso uricemico, non può assolutamente conciliarsi con gli alti valori uricurici percentuali ed assoluti, sia statici che dinamici, da noi osservati.

I turbamenti metabolici messi in rilievo non sembrano riconducibili al solo rapporto tra ipertensione arteriosa ed apparato renale. Il problema tocca aspetti più larghi nel campo della patologia funzionale, e basta considerare un momento il terreno dove si esplicano le alterazioni del ricambio nucleinico per riceverne subito questa impressione: dalle pletore alle obesità ipertoniche, ai disturbi della glicoregolazione, è tutto un vasto complesso di patologia vascolare e metabolica.

Il motivo più interessante che primo fra tutti si impone nella nostra casistica, è la triplice associazione dello stato ipertensivo, dell'iperuricemia e della disregolazione glicemica. Costituisce quel complesso che già HITZENBERGER e KYLIN avevano da tempo proposto come sindrome alla attenzione degli studiosi, riportandolo rispettivamente ad una etiopatogenesi iperadrenalinemica od invece ipervagotonica. Osservazioni tuttavia incomplete poichè furono limitate solamente all'esplorazione statica del ricambio purinico.

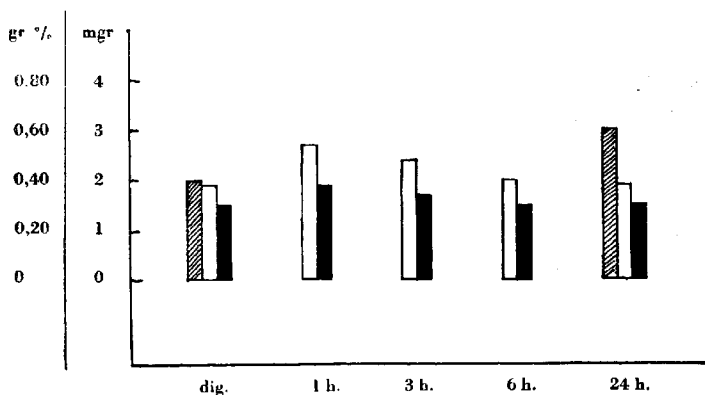


FIG. A.

Curva da carico di acido urico nel soggetto normale.

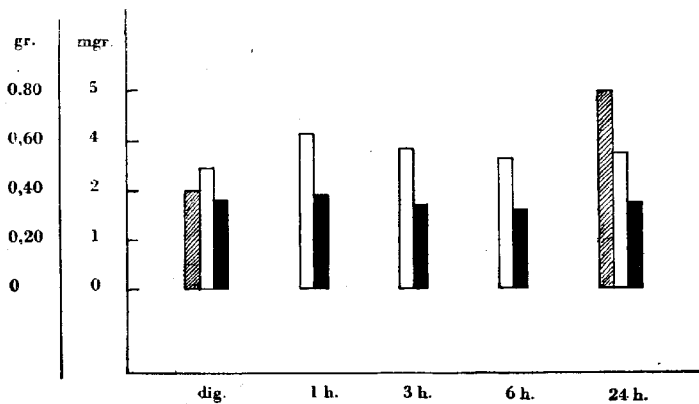


FIG. B.

Curva da carico di acido urico nel soggetto «iperteso florido».

Sulle ascisse è segnato il tempo di prelievo. Sulle ordinate l'acido urico in mgr. determinato in valori reali. Nelle colonne dei grafici il segmento in bianco esprime l'acido urico del plasma sanguigno; il segmento in nero l'acido urico globulare (valori assoluti riferiti all'unità di volume del sangue *in toto*). Il segmento in tratteggio esprime l'uricuria giornaliera del giorno precedente e consecutivo al carico espressa in grammi.

A questo punto viene spontaneo il fatto di domandarsi in quale misura e fino a qual punto si influenzino reciprocamente il metabolismo nucleinico e quello glucidico, prima di studiarne i rapporti con l'ipertensione arteriosa. A tale riguardo esiste una ricca letteratura che si inizia dagli studi di UMBER circa i rapporti tra gotta e diabete e dalle osservazioni della scuola francese in merito al cosiddetto « diabete alternans ». Seguono poi le ricerche di VON NOORDEN, MOHR e KAUFMANN che intravidero nella autofagia dei tessuti la causa della elevata eliminazione uricurica osservata nei casi di diabete grave. Notevoli contributi all'argomento furono portati da altri Autori (RICCI, GIORGI, REMON e ROUZAUD MERLO). Sempre in tema di diabete iperuricemico ricordiamo l'ipotesi avanzata dal DE CANDIA circa una alterazione del sistema endocrino simpatico e quella di MORACCHINI e MAESTRI sopra un particolare « movente endogeno costituzionale ». Di un certo interesse si presenta l'osservazione di VIOLLE in un caso di gotta-diabete da lui studiato, nel quale l'alto livello uricemico inalzò la soglia renale per il glucosio.

Nei nostri soggetti non possiamo certamente imputare al disquilibrio metabolico glucidico le alterazioni del ricambio dell'acido urico, poiché infatti spesso risultò una coesistenza di elevate iperglicemie in associazione a modesti livelli iperuricemici e viceversa. D'altra parte si poteva sospettare che la terapia insulinica migliorando lo stato diabetico potesse influenzare benignamente quello uricemico: invece a noi non fu dato mai rilevare questa possibilità. Sebbene questo studio non sia stato condotto da noi mediante ricerche sistematiche, tuttavia alcune osservazioni danno valore a questa nostra ipotesi. Piuttosto si ha la viva impressione che nei casi come i nostri tutti questi turbamenti del ricambio intermedio siano dominati da un unico fattore patogenetico.

Noi abbiamo nella malattia di CUSHING un chiaro paradigma di ipertensione associata a vizi metabolici, specie del ricambio glucidico. Questo motivo è stato ripreso in seguito da GREPPI e dalla sua scuola nel senso di riconoscere più largamente un complesso di ipertensione arteriosa, obesità ed iperglicemia a « significato unitario », quello che GREPPI ha chiamato « piccolo Cushing » per l'evidente affinità in senso qualitativo con la vera malattia di CUSHING a probabile patogenesi ipofisario-surrenale. GREPPI giustamente parla di una « impronta Cushing » per molti soggetti floridi ipertesi e come tale la si può riconoscere in tutti i pazienti che costituiscono il nostro oggetto di studio. Uno stato più o meno marcato di floridezza nutritiva non mancò mai, sebbene fosse più evidente nei casi che non presentavano segni di alterato ricambio gluci-

dico: in un caso (3°) l'obesità raggiunse i limiti che siamo soliti osservare nel morbo di Cushing vero e proprio.

Facile fu la tendenza, specie in questi ultimi soggetti, ad un certo grado di pletora globulare, motivo assai interessante poichè ci richiama verso il campo delle pletore ipertoniche tipo « Geisbök ». Il fatto di non aver sempre constatato una iperglicemia in tutti i pazienti, non poteva in tali casi negare l'impronta alla Cushing, chè il disturbo della glicoregolazione potrebbe rimanere allo stato potenziale ed essere di conseguenza svelato solo con prove dinamiche: a noi interessa soprattutto far rilevare come anche in assenza di alti valori glicemici esistessero livelli ematici ipernormali di acido urico. In base a questi rilievi abbiamo l'impressione che *l'iperuricemia in alcuni casi si sostituisca alla iperglicemia* e ne assuma identico significato come indizio di alterato metabolismo associantesi alla ipertensione.

Siamo così arrivati al punto più saliente e più istruttivo della nostra discussione, che è quello di ricercare un momento etiopatogenetico cui ricondurre tutto il complesso ipertonico-dismetabolico. Entriamo così nel campo della neuro-endocrinia e, data la grande importanza che assume l'ipofisi nel determinismo della malattia di CUSHING, ci siamo subito domandati se era possibile riconoscere nei nostri soggetti una impronta ipofisaria.

Si può affermare o almeno sospettare un'influenza della ipofisi sopra il ricambio dell'acido urico, cui ricondurre le alterazioni del metabolismo purinico da noi osservate? Si conoscono iperuricemie segnalate di frequente nel tipico morbo di CUSHING, sebbene — per quanto risulta della letteratura — l'indagine sul ricambio nucleinico si sia limitata puramente a ricerche di ordine statico. All'estremo opposto, bassi valori di acido urico ematico sono stati notati nelle sindromi di apituitarismo, quale si osserva nella cachessia tipo SIMMONDS. Anche nella acromegalia il livello urico-ematico si dimostrò spesso elevato: in tre acromegalici di FALTA e NOWACZYNSKI il tasso uricurico subì un notevole aumento ad onta di un regime alimentare apurinico; invece, sempre secondo detti Autori, in due soggetti con distrofia adiposo-genitale, il ricambio purinico non subì alcuna deviazione dalla normalità. Ricordiamo anche le ricerche condotte sul metabolismo dei nucleoproteidi nel diabete insipido (CAMUS e GOURNAY, LE BRETON, MORACCHINI e MAESTRI, CIPRIANI, CASSANO).

Certo siamo ben lontani dalla dimostrazione di un ormone ipofisario iperuricemizzante, come invece avviene nel campo della regolazione glicemica, e nonostante le suggestive segnalazioni di un « centro neuro-

di ordine neuro-endocrino. Sono altrettanti complessi di ipertensione associata a diabete, obesità, pletore sanguigne, cui noi potremo aggiungere *ipertensione ed iperuricemia*: molteplici aspetti, funzionali e metabolici, dipendenti da un solo motivo « centrale »\* diencefalo-ipofisario. Significativo a questo riguardo è il contributo portato dal mio Maestro nel campo delle pletore e delle obesità ipertoniche: altrettanto possiamo dire per i nostri soggetti.

È la figura del « Piccolo Cushing » che si completa anche nella tendenza iperuricemica oltre che in quella iperglicemica. L'impronta surrenale-simpatica, secondo il concetto di GREPPI, sembra in molti casi nettamente dominare, sebbene talora si imponga un motivo di ordine ipofisario: non possiamo nettamente delimitare quanto dipenda dall'uno o dall'altro fattore fintantochè non saranno perfezionate le nostre conoscenze nel campo della neuro-endocrinia. È forse più lecito pensare che tanto l'ipertensione, quanto il « corteo biochimico » che l'accompagna si esplicino attraverso un prevalente meccanismo surrenale, che però a sua volta trova in un fattore centrale diencefalo-ipofisario il « *primum movens* » di tutto il complesso ipertonico-dismetabolico.

(Pervenuto in Redazione  
il 18 maggio 1941.-XIX)

RIASSUNTO. — Lo studio, statico e dinamico, del livello emato-urinario dell'acido urico in un gruppo (23) di « ipertesi floridi », ha dimostrato costantemente una discreta elevazione del tasso uricemico ed uricurico ed un particolare comportamento della prova da carico (curva prolungata appiattita). Si discute la possibilità di un solo momento patogenetico, d'ordine ipofisario-diencefalico, responsabile di tutto il complesso ipertonico-dismetabolico.

## BIBLIOGRAFIA

- ADLER, « Schw. Med. Woch. », 1921. — ANSELMINO, « Klin. Woch. », 1934.
- ANTOGNETTI, *Le ipertensioni arteriose*. Vallardi, 1930. — ASCHNER, cit. da ANTOGNETTI. — BONGINI, « Atti XLIV Congresso Soc. Ital. Med. », Pozzi, Roma, 1938. — Id., « Policlinico - Sez. Prat. », 1939. — Id., « Settimana Medica », 1939. — BORDET, « Thèse Paris », 1922. — BOTTI, « Policlinico - Sez. Prat. », 1922. — BUFANO, *La patologia e la clinica del sistema nervoso vegetativo*. Soc. Ed. Lib., 1940. — BUTTU e DE FLORA, « Riforma medica », 1933. — CARRIÈRE e HURIEZ, *Le sang des hypertendus*. Doin, Paris, 1936. — CAMUS e GOURNAY, « C. R. Soc. Biol. », 1924. — CASOLO e BARENGO, « Clin. Med. Ital. », 1933. — CASSANO, « Riforma medica », 1929. — COLLIP, « The Lancet », 1933. — CRITZMANN, cit. da ROBECCHI. — CUSHING, « Bull. J. Hopkins », 1932. — DE CANDIA, « Riforma medica », 1930. — DEVAUCHELLE, « Thèse Paris », 1920. — D'IGNAZIO e SOTGIU, « Giornale Clin. Med. », 1935. — DORLE e LIEHR, « Bioch. », 1927. — DUMAS, « Presse méd. », 1931. — DRESER e ULLMANN, « Z. exper. med. », 1921. — FAITA e NOWACZYNSKI, « Berl. Klin. Woch. », 1912. — FARINI, « Gaz. Ospedali », 1913. — FRANCHINI, « Arch. Fis. Clin. Ric. », 1936. — GALLAVARDIN, *La tension arterielle in clinique*. Masson, Paris, 1920. — GALLUPI, « Cuore e Circ. », 1929. — GEISBÖCK, cit. da ROBECCHI. — GINOULHIAC, « Policlinico - S. M. », 1933. — GOLDBLATT, LYNCH, HANZALL e SUMMERVILLE, « Journ. exper. Med. », 1934. — GREPPI, « Atti XXXVIII Congr. Soc. Ital. Med. Int. », Pozzi, Roma, 1932. — Id., « Rassegna medica », 1934. — Id., « Arch. Fis. Clin. Ric. », 1937. — Id., « Rassegna Clin. Sc. Ist. Bioch. Ital. », 1940. — GUDZENT, cit. da ROBECCHI. — GULL e SUTTON, cit. da GREPPI in « Atti XXXVIII Congr. Soc. Ital. Med. Int. », Pozzi, Roma, 1932. — HAGELBERG, « Berl. Klin. Woch. », 1912. — HARLE FRANZ, « Z. f. klin. med. », 1921. — HARPUDE, « Z. exper. Med. », 1924. — HERING, *Die Karotissinusreflexe*. Dresden, 1927. — Id., *Der Blutdruckzügertonus*. Dresden, 1932. — HERRICK, « J. A. M. A. », 1923. — HITZENBERGER, « Wiener Arch. f. innere Med. », 1921. — HITZENBERGER e RICHTER-QUITTNER, « Wiener Arch. f. innere Med. », 1921. — IWAL e LOEWY, « Klin. Woch. », 1923; « Berl. Klin. Woch. », 1924. — JANEWAY, « Jour. of the Med. », 1913. — JONAS, « XIX Congrès de Médecine », Montpellier, 1929. — KATZ-KLEIN, « Med. Klin. », 1924. — KYLIN, « Zentralbl. f. innere med. », 1921 e 1923. — LABBÉ e DENOVELLE, « Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. », Paris, 1925. — LIAN e FINOT, *Hypertension arterielle*. Flammarion, Paris, 1932. — MAJOR, « Am. Journ. Med. Sc. », 1929. — MARAÑÓN, « Zentralbl. f. innere Med. », 1922. — MARES e ARL, cit. da BUFANO. — MARTINET, « Presse méd. », 1921. — MERKLEN, « Soc. Méd. Hôp. », 1917. — MERLO, « Arch. Fis. Clin. Ric. », 1940. — MICHAELIS, « Z. exper. Path. Ther. », 1913. —

MOHLER, « J. A. M. A. », 1925. — MORACCHINI e MAESTRI, « Giornale Accad. Med. Torino », 1933. — MORTENSEN, « J. A. M. A. », 1925. — MUSSER e WRIGHT, « J. A. M. A. », 1933. — NEUBAUER, « Bioch. Zeitschr. », 1920. — NOWOCK, cit. da ANTOGNETTI. — PAILLARD, cit. da ROBECCHI. — PELLISSIER, « Thèse, Paris », 1927. — PENDE, cit. da GREPPI in « Atti XXXVIII Congr. », 1932. — RATHERY, « Annal. de Méd. », 1935. — REMOND e ROUZAUD, « Bull. Acad. Paris », 1923. — RICCI, « Arch. Farmac. Sper. », 1930. — ROBECCHI, « Atti Com. Ital. Reumatismo e Gruppo Ital. Ricambio », 1937. — ROMCKE, « Acta Med. Scand. Suppl. », 39, 1931. — RONDONI, *Biochimica. U.T.E.T.*, 1928. — ROSENTHAL, ASHE-POINDEXTER e MAC BRAVER, « M. Clin. North Amer. », 1933. — SCHWAB, « Virchows Arch. », 1923. — UMBER, « Zeitschr. f. klin. med. », 1924. — VEIL e REISERT, « Deutsches Arch. f. klin. Med. », Bd. CXXXIX. — VIOLE, « Presse méd. », 1934. — VOGELIN, « Deutsches Arch. f. Klin. Med. », 1927. — VOHLARD, cit. da GREPPI in « Atti XXXVIII Congr. Soc. Ital. Med. Int. », Pozzi, Roma, 1932. — WALDBOTT, « J.A.M.A. », 1930. — ZOIA, *Manuale Medicina Interna*. Ceconi, 1932.

98016

343028

