

## TRATAMENTUL VARSATURILOR ACETONEMICE CU VITAMINA B<sub>12</sub>

*Hadnagy Csaba, Horváth Endre, Szentkirályi István, Imreh Barna,  
Erdélyi Anna*

Mecanismul intim al instalării vărsăturilor acetonemice la copii nu se cunoaște încă. După ipoteza lui *Hecker* (16) această acetonemie zisă „primară” ar fi cauzată de un deranj constituțional al degradării lipoizilor (lipidoliză defectuoasă). Evoluția clinică a bolii a fost studiată de mulți autori, astfel de *Marfan* (26) și de *K. Klinke* (20). Urina conține multă acetona (0,2—2 g/litru) și în majoritatea cazurilor mult acid acetoacetic și acid betaoxidibutiric (0,5—3,2 g/litru). Urina are un pH acid, e lipsită de zahăr; uneori se observă și indicaturie și urobilinurie (26). Rezervele alcaline din sînge scad într-o măsură atît de pronunțată, încît urina rămîne acidă chiar după ingerarea unor doze mai mari de NaHCO<sub>3</sub>. Acetona poate să apară și în lichidul cefalorahidian. În caz dacă încercările terapeutice nu sînt capabile să frîneze producția patologică a acetonei, prognosticul poate fi fatal. Cu ocazia secțiunilor se poate constata degenerarea grăsoasă a ficatului (*Moser*, 29).

Se știe că vărsăturile acetonemice ale copiilor se repetă pînă la vîrsta de 6—8 ani. *Gh. Sarrouy* și *I. P. Raoux* (33), în lucrarea lor, relatează factorii care pot declanșa vomitățile: oboseala, emoțiile, greșelile dietetice, infecțiile banale (rinofaringita, traheo-bronșita, gastro-enterita), precum și infecțiile mai serioase (hepatita, pneumonia, apendicita, meningita). În cazurile observate de noi, vărsăturile acetonemice au început aproape totdeauna în urma unei amigdalite.

Degenerarea grăsoasă a ficatului, observată în cazurile fatale, trebuie să-și găsească explicația în deranjul metabolismului intermediar al hidraților de carbon, precum și în lipsa substanțelor lipotrope. După *Chen, Chapman și Chaikoff* (5) țesutul hepatic al șobolanilor sănătoși sintetizează acizii grași din acidul aceto-acetic marcat cu  $C^{14}$ , în schimb ficatul șobolanilor diabetici sau al celor în inanție nu este în stare să producă această sinteză. *Masri, Lyon, Chaikoff* (27) au constatat că insulina nu influențează această sinteză, în timp ce glucoza, singură chiar, e în stare să accelereze incorporarea acidului aceto-acetic marcat cu  $C^{14}$  în acizii grași; glucoza și insulina adăugate simultan, au o acțiune foarte pronunțată în ceea ce privește accelerarea acestei sinteze. Insulina acționează deci indirect prin influențarea metabolismului glucidic. Stările cetonemice pot fi deci considerate ca un deranj al sintezei, respectiv al lizei acizilor grași. Mecanismul acestei lize s-a clarificat prin teoria oxidării-beta (*Knoop*), a oxidării simultane (*Quastel*) și a condensării acidului aceto-acetic (*McKay*). Un rol important joacă în aceste procese coenzima A (*Lippmann*). Acizii grași se activează cu ajutorul coenzimei A (CoA); iar acești acizi grași activați (numiți acil-CoA) se degradează iarăși prin intermediul coenzimei A într-o moleculă care este mai scurtă cu doi atomi de carbon (coenzima A a fost preparată din mitocondriile hepatice de către *Drysdale și Lardy*, (9). Acetilcoenzima A se sintetizează în acizi grași sau se oxidează prin ciclul Szentgyörgyi-Krebs. Pentru aceasta însă are nevoie de acid oxalacetic. În caz că metabolismul intermediar al hidraților de carbon nu-i pune la dispoziție cantitatea necesară de acid piruvic și oxalacetic, atunci acetil coenzima A se acumulează, se condensează în acetoacetil CoA și se formează corpi cetonici.

Acetonemia diabetică și acetonemia inanției e cauzată deci de deranjul metabolismului glucidic, căci glicoliza imperfectă va bloca metabolismul lipidic. Este foarte verosimil că și la baza vărsăturilor acetonemice ale copiilor figurează același deranj. Corpii cetonici se formează în ficat (corpii cetonici se găsesc în singele venei hepatice într-o concentrație mai ridicată decât în cel al arterei hepatice, sau în singele celorlalte vene), liza lor este însă în primul rind extrahepatică. După experiențele lui *Chaikoff* și *Soskin* hiperacetonemia cfinilor cărora în prealabil li s-a extirpat pancreasul, scade în urma hepatectomiei. În ultimul stadiu al cirozei hepatice, cetonemia scade aproape pînă la zero (*Zorzoli*, 43). În schimb în cazul leziunilor ușoare sau mediocre ale ficatului, cetonemia are o tendință de creștere (38, 40, 43), iar toleranța lipidică scade (43). În această privință experiențele pe animale concordă cu fenomenele observate în clinică (22, 31). La bolnavii cu hepatită acută am putut observa și noi o hiperacetonemie moderată, normalizabilă cu injecții de vitamină  $B_{12}$  (19).

După anul 1956 tratăm vărsăturile acetonemice infantile cu injecții de vitamina  $B_{12}$ .

Am început această medicație pe baza următorului raționament :

1. *Janoco* (18) a observat o hiperacetonemie în anemia pernicioasă și în avitaminoza  $B_2$ . *Simola* (35) relatează creșterea cetonemiei la șobolanii cărora li s-a aplicat un regim lipsit de vitamine B; această hiperacetonemie nu e normalizabilă decit parțial prin adăugare de vitamine  $B_1$  și  $B_2$ , ceea ce înseamnă că în grupa vitaminelor B, în afară de  $B_1$  și  $B_2$ , mai există încă o vitamină sau vitamine care au un rol în reglarea metabolismului corpiilor cetonici; avind în vedere că și în anemia pernicioasă este deranjat acest metabolism, trebuie să ne gîndim la vitamina  $B_{12}$ .

2. *Michikazu Myojo* (28), în experiențe efectuate pe iepuri, a provocat cetoza cu injecții de tiroxină. Această cetoza s-a normalizat după un tratament cu vitamina  $B_2$ . În experiențele noastre (13) am observat efecte asemănătoare între vitamina  $B_2$  și  $B_{12}$ . În experiențele noastre în curs de executare (15) am

putut observa că vitamina B<sub>12</sub> poate suspenda unele efecte ale tiroxinei.

3. După experiențele lui G. T. *Pavlov* (31) intoxicația cu CCl<sub>4</sub> provoacă cetoză. Această intoxicație micșorează în același timp vitamina B<sub>12</sub> hepatică (*R. Wolff, P. Royer, R. Karlin, 42*).

4. Am amintit mai sus rolul important al coenzimei A în metabolismul corpurilor cetonice. După observațiile lui *Yacowitz* și colab. săi (44) vitamina B<sub>12</sub> accelerează încorporarea acidului pantotenic în molecula coenzimei A, iar după *Severi* și *Fonnesu* (36) conținutul de coenzimă A al ficatului degenerat grăsoș și diminuat.

5. În cazul stărilor grave de vomitări acetonemice se observă o degenerare grăsoasă hepatică. Cauza acestui fapt trebuie să fie cel puțin în parte lipsa substanțelor lipotrope. La șobolanii ținuți la un regim bogat în lipide, vitamina B<sub>12</sub> în doze mari are o acțiune lipotropă (8).

6. După *Koopman* (21) în boala lui Addison acetona poate să apară chiar și în lichidul cefalorahidian. Cu toate că rolul glandelor suprarenale nu e clar încă în patogeniza cetozei și literatura ne furnizează uneori date contradictorii (17, 24) amintim totuși observațiile lui *Thaddea* (39) potrivit cărora extirparea glandelor suprarenale provoacă cetonurie și hiperketonemie, normalizabile în urma administrării extraselor cortico-suprarenale. După *Simoncini* (36) cetonemia și cetonuria șobolanilor înfomețați scade după administrarea injecțiilor DOCA, iar *Puccinelli* (32) a observat că sub acțiunea corticosteronului țesutul hepatic produce mai puțin acid betaoxibutiric ca în experiențele de control. Potrivit experiențelor noastre vitamina B<sub>12</sub> ameliorează, respectiv normalizează deficiența de metabolizare a hidraților de carbon, atât în insuficiența absolută cât și în cea relativă a capsulelor suprarenale (13, 14, 23).

7. Cu unele produse intermediare ale metabolismului glucidic, ca de exemplu cu piruvatul de sodiu (6,37), sau cu cocarboxilaza necesară metabolismului acidului piruvic, s-au obținut rezultate bune în tratamentul vomitărilor acetonemice (*Klinke, 20*), și în general în combaterea stărilor acetonemice (*Orsini, 30*), *Steinborn 37*, *Caffarena 3*, *Clark 6*). Conform cercetărilor noastre, vitamina B<sub>12</sub> stimulează fosforilarea hidraților de carbon (10, 11, 12, 13, 14, 23), iar după *O. Carere-Comes* (4) accelerează fermentația provocată de celule de drojdie.

Bazindu-ne pe aceste corelații biochimice și fiziopatologice, am încercat să influențăm vărsăturile acetonemice prin vitamina B<sub>12</sub>. Observațiile noastre clinice sînt foarte bune. În cele ce urmează relatăm cazul a 3 copii bolnavi.

1. Cs. S. copil d 5 ani. În ianuarie 1956 în urma unei amigdalite apar pentru prima oară vărsăturile acetonemice. Copilul se află în precomă iar terapia obișnuită (influzii, glucoză, insulină etc.) are un efect foarte slab. Acetonuria (proba Lega) se observă timp de peste 3 zile. În august 1956, tot în urma unei amigdalite, vărsăturile acetonemice încep din nou. Cu această ocazie aplicăm tratamentul cu vitamina B<sub>12</sub>. După o singură injecție de 50 gama vomitățile se opresc. După 10 ore de la administrarea unei noi doze de 400 gama vitamină B<sub>12</sub> acetonuria se normalizează. În noiembrie 1956 în urma unei noi amigdalite, vărsăturile acetonemice reîncep. Pentru a înlătura efectele psihice, injectăm subcutanat ser fiziologic, dar fără efect. În schimb după 300 gama vitamină B<sub>12</sub> injectată subcutanat, cetonuria dispare. La 31 ianuarie 1957 vărsăturile acetonemice reîncep într-o formă foarte gravă: concentrația corpurilor cetonice din urină (acetona, acidul acetoacetic, acidul betaoxibutiric) este de 342 mg%; la 3 ore după administrarea a 100 gama vitamină B<sub>12</sub> scade la 136 mg%, iar la 20 de ore după o nouă doză de 400 gama scade la 9 mg%. La 12 septembrie 1957 vomitățile încep din nou. Acetona din urina = 35 mg%, acidul acetoacetic = 38 mg% (cele două = 73 mg%). De data aceasta injectăm 200 gama vitamină B<sub>12</sub> i. v. împreună cu 10 ml galactoză 50%; după 3 ore concentrația acetonei din urină e 3 mg%, a acidului acetoacetic 3,15 mg% (cele două = 6,15 mg%).

2. U. Gy. copil de 3 ani. Vărsăturile acetonemice apar în legătură cu o amigdalită. La 22. VII. 1957 urina conține 19 mg% acetona (fără acid acetoacetic), iar după 24 de ore de la injecția i. v. 300 gama vitamina B<sub>12</sub> și 10 ml glucoză 40%, acetona scade pînă la 6,5 mg%; se administrează din nou 200 gama de vitamina B<sub>12</sub> cu 10 ml galactoză 50%; acetona scade în 12 ore pînă la 0,1 mg%. Vomitările s-au oprit chiar după prima injecție de vitamina B<sub>12</sub>. La data de 30. IX. 1957 vomitările acetonemice încep din nou; se administrează 200 gama vitamina B<sub>12</sub> cu 10 ml glucoză 40%, acetonuria scade iar după ce copilul primește o 1000 gama vitamina B<sub>12</sub> cu 10 ml galactoză 50%, acetonuria se normalizează.

3. K. M. fetiță de 4 ani. E internată în clinica noastră la data 21. IX. 1957 cu diagnosticul: vărsături acetonemice. La ora 11 concentrația acetonei din urină e 55,12 mg%, a acidului aceto-acetic 54,15 mg%. Administrînd 200 gama vitamină B<sub>12</sub> și 10 ml galactoză în termen de 4 ore acetona din urină scade la 26,59 mg%, iar acidul aceto-acetic la 26,10 mg%. După masă la ora 17 se dă din nou i. v. 200 gama vitamină B<sub>12</sub> în 10 ml galactoză 50%. Seara la ora 21 urina conține 4,8 mg% acetona și 9,6 mg% acid aceto-acetic. La 22 IX. ora 8 urina conține 5,1 mg% acetona și 16,4 mg% acid aceto-acetic. Bolnava primește 300 gama vitamină B<sub>12</sub> cu 10 ml galactoză 50%. Peste 3 ore concentrația acetonei din urină e 0,1 mg%, a acidului aceto-acetic, 3,3 mg%.

Vomitările s-au oprit chiar după prima injecție.

Vitamina B<sub>12</sub> are deci o acțiune anticetogenă. Această acțiune este întărită de galactoză. Faptul că galactoză e mai anticetogenă decît glucoza (1, 2, 7) l-am putut confirma și noi.

În cursul examinărilor noastre efectuate pe hepatici am putut observa că acțiunea anticetogenă a vitaminei B<sub>12</sub> nu se poate explica prin scăderea pragulilor renal, deoarece sub acțiunea vitaminei B<sub>12</sub> se micșorează și concentrația acetonei sanguine.

În ceea ce privește tratamentul, dorim să menționăm — în concordanță cu datele din literatură — că bolnavul trebuie alimentat (fructe, compoturi, ceaiuri dulci etc.). *F. Kline* (20) atrage atenția asupra faptului: că din cauza vomitărilor abundente poate să se instaleze o hipocloremie și hipocalemie (sucul gastric conține 60—100 mg% potasiu), așa încît în cazuri grave trebuie să ne preocupăm de normalizarea echilibrului ionic.

Am încercat această acțiune anticetogenă a vitaminei B<sub>12</sub> și în tratamentul acetonemiei diabetice, dar fără efect.

Bazîndu-ne pe observațiile clinice de mai sus, am încercat tratamentul vărsăturilor acetonemice și în policlinică, unde nu a fost posibilă dozarea exactă a corpurilor cetonice și ne-am mărginit doar la proba Legal. Redăm pe scurt 4 cazuri:

1. K. I. fetiță de 4 ani și jumătate (3794/56) e transportată din provincie la policlinică. Vomează mereu. Diagnostic: vărsături acetonemice. Urina conține o cantitate masivă de acetona. I se administrează subcutanat 150 gama vitamină B<sub>12</sub>. Vomitările se opresc, după 6 ore urina conține acetona numai în urme. Se administrează din nou 150 gama vitamină B<sub>12</sub>, după 20 de ore proba Legal e negativă. Copila s-a refăcut, are apetit.

2. N. F. băiat de trei ani și jumătate (2004/56). E adus la policlinică de copii din cauza vomitărilor abundente. Diagnostic: amigdalită și vărsături acetonemice. Terapia obișnuită (ser fiziologic, glucoză, luminal etc.) e ineficace. Administrîndu-se 300 gama vitamina B<sub>12</sub>, după 5 ore urina conține acetona numai în urme. Vomitările dispar după injecții repetate de 150 gama vitamină B<sub>12</sub>, proba Legal e negativă. Copilul s-a refăcut complet, are apetit.

3. N. P. băiat de 9 ani (421/51) este adus la policlinică din cauza vărsăturilor abundente. Cu 3 zile înainte a avut gripă, iar în seara anterioară vomitărilor a mîncat multe grăsimi. Diagnostic, vărsături acetonemice. I se administrează 300 gama vitamină B<sub>12</sub>, iar după 6 ore din nou o doză de 300 gama. Dimineața urmă-

toare copilul e complet refăcut, vomităriile au dispărut, urina nu mai conține acetona.

4. Sz. A. fetiță de 8 ani (1345/56) e adusă la policlinică în stare gravă din cauza vărsăturilor permanente (zilnic peste 30 de vomități) instalate de două zile. Diagnostic: vărsături acetoneice. I se administrează i. v. 150 ml glucoză 5% și 150 gama vitamină B<sub>12</sub>. Vomităriile dispar, copilă începe să minince. După 12 ore proba Legal e negativă.

*Sosit la redacție: la 29 mai 1958.*

#### Bibliografie

1. ALSEV: Z. exper. Med. 120, 279, 1953; 2. BUTTS J. S.: J. of. biol. Chem. 105, 37, 1954; 3. CAFFARENA G., CHIOSSI F. M.: Minerva Med. 1954, 1, 885; ref. Chem. Abstr. 1954, 10, 177/g; 4. CARERE O.-COMES: Schw. Med. Wschr. 82, 1283, 1952; 5. CHEN, CHAPMAN, CHAIKOFF: J. Biol. Chem. 197, 621, 1952; 6. CLARK K. R., MALEN J.: ref. Chem. Abstr. 1954, 17, 095; 6/a. CSATHY I., MÜLLER E.: Lucrare prezentată la cercul de studii, 1957; 7. DEUEL H. J., MAC KAY E. M., JEWEL P. W., GULIOK M., GRUNEWALD C. F.: J. of. biol. Chem. 101, 301, 1933; ref. Berichte Physiol. 77, 263, 1934; 8. DRILL, MAC CARNIK: Proc. Soc. Exp. Biol. a. Med. 72, 388, 1949; 9. DRYSDALE, LARDY: J. Biol. Chem. 202, 119, 1953; 10. HADNAGY CS., HORVATH E.: Wiener Zschr. inn. Med. 38, 7, 293, 1957; 11. HADNAGY CS., KELEMEN L., HORVATH E., PALENCŠAR A., BODO I.: Wien Zschr. innere Med. 38, 8, 321, 1957; 12. HADNAGY CS., FESZT T., HORVATH E., GUNDISCH M., KEMENY GY.: Marosvásárhelyi Gyógyszerész. Értesítő, 2, 1957; Acta Histochemica 5, 233, 1958; 13. HADNAGY CS., HORVATH E., GUNDISCH M., FESZT T., KEMENY GY.: Ref. Fiziol. Norm. patol. 5, 2, 143, 1958; 14. HADNAGY CS., CSIPKÉS T., DEZSI Z., HORVATH E.: Comunicare ținută la cea de a II-a sesiune științifică a I.M.F. din Tg. Mureș 1957, 75—76; 15. HADNAGY CS., GYERGYAY F.: Experiențe nepublicate; 16. HECKER: cit. Moser; 17. HOUSSAY B. A., RIETTI C. T.: C. R. Soc. Biol. 126, 620, 1937; ref. Berichte Physiol. 105, 246, 1938; 18. JANOCO: ref. Chem. Abstr. 48, 826, 1956; 19. KELEMEN L., HORVATH E., HADNAGY CS., PALENCŠAR A., SZILAGYI D., ERDÉLYI A., HANT A.: Medicina Internă 9, 4, 569, 1957; 20. KLINKE K.: Dtsch. med. Wschr. 81, 21, 819, 1956; 21. KOOPMAN: Dtschr. med. Wschr. 46, 489, 1920; ref. Berichte Physiol. 1, 540, 1920; 22. LEITES S., ODINOW A.: Biochem. Z. 286, 93, 1936; 23. LÖRINCZ E. A., HADNAGY CS., MARTON G.: Revista Medicală 3, 3, 25, 1957; 24. MAC KAY E. M., BARNES R.: ref. Berichte Physiol. 97, 76, 99, 289, 1937; 25. MAGYAR I., FISCHER A.: „A máj és epeutak“ Budapest, Akadémiai Könyvkiadó, 1956; 26. MARFAN: ref. Berichte Physiol. 9, 84, 27. MASRI, LYON, CHAIKOFF: J. Biol. Chem. 197, 621, 1952; 28. MICHIKAZU MYOJA: Folia Endocrinol. Jap. 26, 109, 1950; ref. Chem. Abstr. 1954, 10.162/a; 29. MOSER: Frankfurt, Zschr. f. Pathol. 23, 56, 1920. 30. ORSINI M., CAMPEA L.: Arch. It. di ped. e Puericolt. 1954, 1; ref. Minerva Medica 46, 604, 1955; 31. PAVLOV G. T.: Arkh. Pathol. 13, 5, 39, 1951; ref. Chemical Abstr. 1955, 6448/e; 32. PUCCINELLI: cit. Simoncini (37); 33. SAURROY CH., RAOUX J. P.: Maroc. Medical 34, 360, 680, 1955; 34. SEKI K.: Orient J. Diss. Infant 19, 1, 1936; ref. Berichte Physiol. 95, 195, 196, 1936; 35. SEVERI C., FONNESU A.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 91, 368, 1956; 36. SIMOLA P. E.: Biochem. Z. 302, 84, 1939; ref. Berichte Physiol. 118, 55, -940; 37. SIMONCINI M.: Arch. di Sci. biol. 27, 195, 1941; ref. Berichte Physiol. 127, 512, 1942; 38. STEINBORN: Klin. Wschr. 31, 633, 1953; 39. STROEBE F.: Z. Klin. Med. 118, 507, 1931; ref. Berichte Physiol. 66, 586, 1932; 40. THADDEA: cit. Verzar (42); cit. Simoncini (37); 41. TOSCANO P.: Policlinico Sez. prat. 1932, 323; ref. Berichte Physiol. 67, 293, 1932; 42. VERZAR F.: Lehrbuch der inneren Sekretion. Ars med. 1948; 43. WOLFF R., ROYER P., KARLIN R. C. R. Soc. Bio. 145, 991, 1951; 44. ZORZOLI G.: ref. Berichte Physiol. 86, 245, 1935, 89, 565, 1936; 45. YAKOWITZ H., NORRIS L. C., HENSER G. F.: J. Biol. Chem. 192, 141, 1951; cit. CHIUN T. LING, CHOW B. F.: J. Biol. Chem. 206, 796, 1954.

## ЛЕЧЕНИЕ АЦЕТОНЕМИЧЕСКИХ РВОТ ВИТАМИНОМ В<sub>12</sub>

Ч. Хаднадь

Автор достиг положительных результатов, применив впрыскивание витамина В<sub>12</sub> при лечении ацетонемических рвот у детей. Наилучший эффект достигается при совместном внутривенном введении витамина В<sub>12</sub> и галактозы. На одну дозу назначается 150—1000 гамма витамина В<sub>12</sub>.

Витамин В<sub>12</sub> не оказывает влияния на ацетонемию, вызванную сахарной болезнью.

LE TRAITEMENT DES VOMISSEMENTS ACÉTONÉMIQUES À LA VITAMINE В<sub>12</sub>

*Hadnagy Cs.*

Dans le traitement des vomissements acétonémiques des enfants, l'auteur a obtenu de bons résultats avec les injections de vitamine В<sub>12</sub>. Le meilleur effet est observé quand on injecte la vitamine В<sub>12</sub>, par voie intra-veineuse, associée à la galactose. On administre 150 à 1000 gammes de Vitamine В<sub>12</sub> par dose. L'acétonémie diabétique n'est pas influencée par la Vitamine В<sub>12</sub>.

---