

## NOI PUNCTE DE VEDERE ȘI REZULTATE ÎN TRATAMENTUL DIABETULUI

György *Bartel*, Károly *Várady*, Jolán *Vass*

Azi diabetul nu mai e considerat drept o simplă tulburare a metabolismului hidraților de carbon a cărei singură cauză ar fi lipsa insulinei secretate de pancreas. Factori etiologici diferiți provoacă prin intermediul unor variate corelații patogenetice acest proces complex care nu constă numai în modificarea patologică a metabolismului hidraților de carbon, în creșterea glicemiei și în apariția glicozuriei, ci cuprinde în același timp tulburările metabolice ale proteinelor, lipidelor, vitaminelor și substanțelor minerale. Tocmai de aceea tratamentul diabetului nu trebuie să urmărească numai combaterea glicozuriei, sau să micșoreze glicemia, neglijând factorii etiologici sau modul de viață al bolnavului, condițiile sale de muncă, trebuințele lui etc.

Zadarnic vom tinde să realizăm un tratament patogenetic ideal deoarece noi, astăzi nu putem combate decât un singur factor intermediar, lipsa de insulină și câteva consecințe ale ei. Această combatere se face cu ajutorul insulinei ce s-a descoperit acum 37 de ani, adăugând ca adjuvant un regim alimentar adecvat. Deși îngrijirea diabeticilor se sprijină și azi pe acești doi piloni, totuși progresul realizat e considerabil deoarece s-au impus noi puncte de vedere, iar unele preparate moderne de insulină și alte medicamente recente au ușurat tratamentul diabetului. Datorită acestui fapt evoluția și pronosticul bolii au devenit mai favorabile. În lucrarea noastră vom aminti câteva constatări fundamentale ce pot fi considerate drept elemente de manual, întrucât ne adresăm unor medici practicieni care cunosc bine principiile de bază ale tratamentului diabetului zaharat.

*Tratamentul dietetic* continuă să rămână pînă azi de neînlocuit, neputînd fi „răscumpărat” prin nici un medicament. De el ne vom ocupa în primul rînd, fiindcă și în acest domeniu ultimele două decenii sînt bogate în observații prețioase. Regimul dietetic al diabeticilor trebuie fixat pe cît posibil în funcție de patogenia bolii. În majoritatea cazurilor găsim un diabet pancreatic cu atrofia celulelor beta ale insulelor Langerhans, deci cu insuficiența sistemului hipoglicemizant. În asemenea cazuri hiperglicemia rezultă din hidrații de carbon neutilizați și de aceea limitarea sau chiar suprimarea zaharurilor duce la micșorarea glicemiei adică la ameliorarea diabetului. De obicei cantitatea de hidrați de carbon consumată o reducem la 150 g. Limităm de asemenea proteinele glicogene, luînd însă în considerare faptul că la adulți necesarul de proteine e de 1—1,5 g, iar la copiii în creștere e de cel puțin 2 g pe kg/corp. Prin înlăturarea hidraților de carbon menajăm celulele beta lezate, stimulînd probabil regenerarea lor. Lipsa de calorii ce rezultă din suprimarea hidraților de carbon se înlocuiește cu grăsimi.

Se știe că tratamentul începe prin stabilirea faptului dacă e posibil să se obțină „compensarea” numai cu ajutorul regimului dietetic, sau dacă pe lângă acesta bolnavul mai are nevoie și de insulină. Acest fapt extrem de important nu se poate stabili nici pe baza glicemiei, nici a glicozuriei și nici a celorlalte simplome ale bolii. Numai toleranța față de hidrații de carbon poate decide dacă e necesară sau nu administrarea insulinei, (toleranța înseamnă cea mai mare cantitate de alimente pe care bolnavul o consumă în 24 de ore fără a surveni glicozuria). Plecînd de la un regim sărac în hidrați de carbon ridicăm treptat cantitatea de alimente pînă cînd apare glicozuria. În general eliminarea unei cantități zilnice de 10—15 g zahăr e admisibilă întrucît ușoara hiperglicemie ce se pune în evidență în asemenea cazuri ameliorează metabolismul hidraților de carbon, putînd fi interpretat ca un proces binefăcător, de compensare. Trebuie să iindem ca regimul dietetic să conțină cel puțin 150—200 g de hidrați de carbon. Dacă ingestia unei cantități zilnice de 200 g nu e urmată de o glicozurie mai pronunțată, atunci e suficient tratamentul dietetic, dacă însă toleranța e mai redusă, glicozuria apărînd de ex. chiar după 100—120 g de hidrați de carbon aceasta înseamnă că nu e suficient un tratament numai cu regim dietetic, ci trebuie să administrăm și insulină. Notăm că determinarea toleranței se poate face și în mod retrograd, pornind de la o doză mai mare și reducînd progresiv cantitatea de hidrați de carbon pînă cînd glicozuria inițială masivă dispare.

Vom încerca să limităm proteinele la cantități cît mai mici, fără

însă a reduce doza zilnică sub 1—1,5 g pe kg/corp. În caz de predispoziție spre îngrășare sau de acidoză iminentă, putem da numai 40—60 g de grăsimi; dacă însă aceste riscuri nu există doza zilnică de grăsimi poate fi chiar și de 100—120 g.

După ce am determinat toleranța, întocmim regimul dietetic permanent. Nu e voie să pierdem din vedere faptul că diabeticii trebuie să țină regim toată viața. Vom încerca să întocmim acest regim în așa fel încît el să prezinte deosebiri cît mai mici față de regimul obișnuit al bolnavului, să corespundă deprinderilor, condițiilor de muncă și situației sale materiale. De asemenea compoziția și pregătirea regimului să fie cît mai simple. Să nu neglijăm a calcula necesarul de calorii, mai cu seamă cînd e vorba de un muncitor cu brațele care are nevoie de 40—50 cal./kg, pentru ca nu cumva să devină incapabil de muncă. Dacă survine o acidoză, e de dorit ca bolnavul să fie internat în spital; în eventualitatea că internarea întîrzie, trebuie să dăm imediat insulină, să instituim un regim fără grăsimi și să reducem proteinele la 0,50—0,75 g pe kg/corp. Alimentația să se asigure mai ales prin hidrați de carbon (cartofi).

În asemenea cazuri un bun serviciu îl face fructoza administrată i. v. sau per os. Trebuie să predomine alimentele alcalizante (legumele) evitîndu-se mîncările acide (carnea, cerealele, grăsimile).

În urma unor cercetări recente, tratamentul dietetic s-a schimbat favorabil în ce privește consumarea fructelor. Examinările cu izotopi și de altă natură au arătat că între metabolismul glucozei și cel al fructozei există o deosebire esențială. Fructoza se integrează în glicogen și ajunge în celulele hepatice chiar fără insulină. Hormonii sistemului hipofizar-suprarenal (ACTH, cortizonul) care influențează nefavorabil metabolismul hidraților de carbon nu împiedică nici ei într-un grad apreciabil metabolismul fructozei. Iată de ce am devenit mult mai liberali în ce privește consumarea fructelor. Nu trebuie să ne fie teamă de agravarea pe care o cauzează fructoza în diabet. Dimpotrivă, uneori putem să obținem chiar o micșorare a dozei de insulină. Sub influența unui regim cu fructe, starea bolnavului se ameliorează, deoarece echilibrul potasiului și cel al proteinelor se restabilește, normalizîndu-se de asemenea și sinteza colestेरinei. Bolnavul are o teamă instinctivă de dulciuri și tocmai de aceea consumarea de fructe îl enervează, dat fiind că gustul fructozei e mai dulce chiar decît al zahărului din trestie. Trebuie totuși evitată alimentația nelimitată cu fructoză, deoarece în unele cazuri se întîmplă ca sub acțiunea glicocorticoizilor fructoza să producă glucoză (gliconeogeneză). De asemenea trebuie să mai știm că unele fructe, ca strugurii, portocalele — au un bogat conținut în glucoză. De ex. conținutul total în zahăr al portocalei e de 7,06%, din care glucoză 2,4%, zaharoză 3,06% și fructoză numai 1,60%. În schimb mărul are un conținut în fructoză de 5,7%, iar în glucoză de 3,1% — și para de vară are fructoză în prop. de 4,8% iar glucoză 2,4%. Tocmai de aceea am permis ca din aceste fructe bolnavii să consume o cantitate zilnică de 3/4—1 kg. 20—30 g de glucoză constituie o cantitate minimă pe care nu trebuie să o eliminăm din hidrații de carbon ai regimului dietetic zilnic.

**Tratamentul cu insulină.** Mecanismul de acțiune al insulinei preparată pentru întîia oară de *Banting* și *Best* în 1922 — a fost studiat în

ultimii ani de numeroși cercetători. Efectul hipoglicemic utilizat în tratament se realizează în mai multe feluri. Se știe că după insulină formarea glicogenului se intensifică puternic atât în ficat cât și în mușchi. Sub influența ei, polimerizarea în glicogen a hidraților de carbon care conțin șase atomi de carbon (glucoza), în general se accentuează. Sînt experiențe care ne îndreptățesc să deducem că insulina degajă acest proces prin stimularea fermentului de hexochinază (*Cortt*). Pe de altă parte țesuturile intensifică utilizarea, oxidarea zahărului. În cursul experiențelor efectuate cu glucoză marcată cu izotopul radioactiv C s-a observat că sub acțiunea insulinei crește considerabil cantitatea de  $\text{CO}_2$ , ca semn al oxidării accentuate a glucozei. Celelalte părți ale izotopului marcat C au fost legate de glicogen, grăsimi, proteine și de produsele de descompunere hidrosolubile ale zahărului.

Alte experiențe au relevat posibilitatea că insulina și-ar exercita acțiunea de stimulare a oxidării zahărului prin intensificarea permeabilității celulare. (*Levine, Drury, Vick*). Astfel odată cu creșterea permeabilității membranei celulare s-ar intensifica pătrunderea glucozei în interiorul celulelor.

În afară de aceste acțiuni, insulina accentuează formarea grăsimilor din zahăr, împiedicînd dispariția depozitelor de grăsimi și depunerea acestora în ficat. Un efect al ei deseori exploatat este inhibarea formării corpiilor cetonici și suprimarea cetozei. Analizele proteinice efectuate cu izotopi au arătat că insulina intensifică integrarea acizilor aminici marcați în molecula proteinică. Ea își realizează acțiunea anabolică prin sinteza peptidelor și nu prin împiedicarea descompunerii proteinelor. Aici e locul să amintim că prin acțiunea ei anabolică, insulina constituie un adjuvant al hormonului care stimulează creșterea hipofizei, ba mai mult, în lipsa hormonului somatotrop provoacă ea singură creșterea.

Hipopotasemia ce survine după administrarea insulinei ne permite să deducem că între metabolismul hidraților de carbon și electroliți există o strînsă corelație

La început, diabeticilor nu li se putea da decît insulina amorfă, care nu era nici pe departe un medicament ideal, întrucît absorbția ei bruscă și descompunerea ei rapidă provocau o intensă oscilație a glicemiei, cauzînd nu numai senzații neplăcute ci și modificări funcționale și tisulare (leziuni ireversibile ale celulei nervoase, tulburări circulatorii coronariene etc.). Perfecționarea insulinei e o veche tendință, urmărindu-se scopul ca preparatul inițial cu efect durabil să se apropie cit mai mult de secreția continuă a insulinei normale. Azi se găsesc în circulație o serie de preparate de insulină cu efect durabil. Noi nu le putem prezenta pe toate. Insulina ce formează depozite, preparată după cele mai cunoscute și vechi principii, este insulina zinc protamină. E un preparat precipitat care se absoarbe lent, uniform, astfel încît glicemia inițială nu se restabilește decît tîrziu, după 28—36 de ore, după ce efectul maxim a fost atins la 8—10 ore. Inconvenientul acestui medicament este că absorbția nu se face destul de lent, iar simptomele de supradoware și coma hipoglicemică se instalează fără semne avertizante, mai ales în timpul nopții și dimineața, manifestîndu-se de obicei prin dureri de cap în regiunea occipitală și grețuri, fără să prezinte simptomatologia bine cunoscută a hipoglicemiei.

Preparate recente cu efect prelungit sînt suspensia de insulină zincată și variantele acesteia, semilente, lente și ultralente.

Insulina globinică e un compus hidrosolubil al insulinei conținând zinc și globină.

Trebuie să notăm că nici insulinele cu efect prelungit nu dau întotdeauna rezultate bune; uneori e nevoie să le amestecăm cu insulina obișnuită în vederea obținerii unei insuline uniforme, respectiv a unei glicemii uniforme.

Insulina cristalizată care se absoarbe repede acționează prompt pînă la instalarea efectului preparatului durabil. Proporția de amestec se poate stabili numai printr-o observație foarte atentă, deoarece nu avem nici un tabel și nici o indicație în această privință. (Insulina cristalizată trebuie s-o injectăm dintr-o seringă separată, nu împreună cu preparatul cu efect durabil, care legîndu-se de substanța vectoare, se absoarbe lent. Și astăzi administrarea insulinei e necondiționat indicată în comă sau în stările precomatoase, apoi în acidoză, în complicațiile inflamatorii și infecțioase precum și în cazuri de intervenții chirurgicale.

La început doza necesară de insulină se poate stabili numai cu aproximație, deoarece nu există nici un raport cert între gradul de glicozurie și cantitatea de insulină pe care o reclamă organismul. Pe baza unui calcul aproximativ se poate socoti 1 U de insulina pentru 2 g de zahăr eliminat prin urină, iar în caz de preparate cu efect prelungit proporția e de 3:1. Dozele de insulină cristalizată date de 2—3 ori pe zi, le stabilim potrivit calității alimentației și schimbărilor curbei glicemice, ceea ce înseamnă că înainte cu  $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$  de oră de o alimentație bogată în hidrați de carbon, sau în perioadele din timpul zilei cu o glicemie mai ridicată, dăm doza cea mai mare. Nici astăzi nu e voie să depășim doza zilnică de 80 U de insulină. Dacă nevoia de insulină e atât de mare atunci se suspectează de obicei o complicație sau o indisciplină în legătură cu alimentația.

Astăzi administrarea concomitentă a insulinei cristalizate și a celei cu efect prelungit o considerăm fără îndoială ca fiind cea mai indicată. Totuși trebuie să renunțăm la preparatele retardate în ateroscleroza cerebrală sau coronariană, deoarece favorizează spasmele vasculare; de asemenea nu utilizăm aceste medicamente dacă bolnavul e predispus la hipoglicemie. Tratamentul cu preparate retardate solicită o pregătire de specialitate și observație permanentă. Resimțim mereu lipsa unui preparat optim cu efect prelungit, care să nu elibereze insulina legată decît atunci cînd glicemia bolnavului crește.

Se știe că toleranța unui bolnav corect tratat și „disciplinat“ se ameliorează de obicei, și ca urmare a acestui fapt doza de insulină poate fi micșorată după un anumit timp.

*Tratamentul comei diabetice* se bazează pe principii de mult cunoscute: combaterea hiperglicemiei, suprimarea acidozei și înlăturarea insuficienței circulatorii. Și astăzi insulina cristalizată administrată în doze mari și la intervale dese dă rezultate bune (inj. i v. și s. c.). În primele ore nu trebuie să dăm încă glucoză pentru a nu accentua tulburările metabolismului glucidic și acidoza. Mai tirziu însă nu ne putem dispensa de această monozaharidă foarte importantă. În general insulina combate acidoza și de aceea alcalinele sînt considerate azi de prisos.

*Așa numita rezistentă la insulină* constituie o preocupare permanentă a literaturii de specialitate. E sigur că administrînd insulină nu

obținem uneori o micșorare a glicemiei așa de pronunțată ca de obicei. Rezistența absolută poate fi pusă la îndoială, iar rezistența relativă nu e un fenomen frecvent. În asemenea cazuri anumiți factori perturbanți, respectivi inhibitori, acționează fie asupra procesului metabolismului glucidic, fie direct asupra insulinei. Metabolismul glucidic e influențat defavorabil de avitaminoze, de bolile febrile, de traumatisme, de factorii psihici, de unele tulburări metabolice (acidoze, hiponatremie, hipercolesterinemie), de hormonul care stimulează creșterea glicemiei pancreasului (glucagonul). În schimb antagoniștii insulinei sînt corticoizii suprarenalei, adrenalina, somatotropul hipofizei, hormonii tireotropi, și ACTH, hormonii sexuali și în sfîrșit insulinaza care descompune insulina. În ultimul timp se cunosc substanțe imunizante antiinsulinice precum și antiinsuline de altă natură. Există în ambele direcții factori activi, astfel încît e probabil că și în bolile infecțioase crește concentrația anticorpilor de insulină, iar în afecțiunile hepatice se intensifică activitatea insulinazei etc.

Nu incăpe îndoială că în tratamentul diabetului regimul dietetic și insulina constituie cei doi piloni temeinici. Totuși dacă luăm în considerare mecanismul de reglare a metabolismului hidraților de carbon putem să ne dăm seama și de importanța altor factori terapeutici adjuvanți. Pentru aceasta ne pot fi de folos următoarele date de fiziologie: Hiperglicemia cauzează hormonii somatotrop hipolizari (STH), adeno-corticotropi (ACTH) și tireotropi (TSH), glicocorticoizii (cortizonul), hormonul glucagonului pancreatic, apoi tirexina, adrenalina ingestia alimentelor etc. Glicemia e diminuată nu numai de insulină ci și de activitatea musculară și de unele enzime ale ficatului. Amintim în acest sens doar devierea diabetică a hidraților de carbon în acromegalie și în boala Cushing. Dacă în aceste afecțiuni endocrine se produce o epuizare secundară a aparatului insular, atunci se poate dezvolta un diabet pancreatic real.

*În tratamentul diabetului grav* se poate aplica drept adjuvant frinarea sau deconectarea factorilor antagoniști ai insulinei enumerați mai sus, administrîndu-se estrogeni ce inhibează activitatea hipofizei (în primele 3 săptămîni ale ciclului de activitate sexuală, săptămînal de 2x10 000 U), androgeni (la ambele se e săptămînal de 2x25 mg) sau eventual amestecurile acestora. Oxi-propio-fenonul (pituifrenul, frenantolul) care nu influențează sfera activității sexuale are un efect identic. De asemenea hipofiza e inhibată de vitamina B<sub>1</sub>, de anticetogen (care e și altminteri folositor) și de un regim dietetic sărac în grăsimi (Julesz). În cazuri grave s-a încercat radioterapia hipofizei, ba chiar executarea hipofizectomiei. Recent *Olivocrona* și alții au obținut rezultate bune prin „hipofizectomie” cu izotopi radio-activi avînd raze alfa și beta. Actualmente sînt în curs de efectuare experiențe cu extracte epifizare avînd un efect sinergic cu cel al insulinei. (*Parhon* și colab.).

S-a constatat de mult că o activitate musculară sistematică dar fără eforturi diminuează glicemia. Acest fapt fiziologic trebuie să-l exploatăm în cazurile bolnavilor noștri cu profesiuni sedentare. Un diabetic prezentînd o formă ușoară se poate chiar vindeca în urma unei activități fizice sistematice, mai cu seamă dacă bolnavul fiind obez slăbește.

Rolul glucagonului produs de celulele alfa din pancreas nu e încă pe deplin lămurit în patologia umană. E sigur că extirparea totală a pancreasului (deci lipsa concomitentă de insulină și glucagon) provoacă numai o formă ușoară de diabet. În același timp intoxicația cu alloxan care are o acțiune dăunătoare electivă asupra celulelor beta cauzează un diabet grav la ciini. Mulți autori s-au întrebat dacă diabetul nu e cauzat la oameni de o intoxicație endogenă cu alloxan, alloxanul fiind, potrivit compoziției sale chimice, un produs oxidat al derivaților purinei.

Am amintit că hormonul diabetogen al pancreasului este glucagonul. Punctul de sprijin al sulfamidelor cu efect antidiabetic ce se utilizează de câțiva ani îl constituie tocmai celulele alfa care secreteză glucagonul. Preparatul indigen *diabetamid* și cel străin *ivenol* împreună cu tabletele Nadisan și Rastinon, oferă posibilitatea de a efectua la o parte din diabetici un tratament medicamentos peroral, deziderat considerat până acuma drept irealizabil. Efectul favorabil s-ar datora micșorării producerii de glucagon; după alți autori, aceste medicamente ar stimula producerea de insulină a celulelor beta încă rămase, ba chiar însuși regenerarea celulelor beta. Se presupune de asemenea că această sulfamidă ar inhiba efectul insulinazei. Recent *Soskin* susține că aceste substanțe împiedică activitatea glucozo-6-fosfatazei și astfel hiperglicemia cauzată de glicoliză scade (în schimb glucagonul stimulează această enzimă).

În ciuda constatărilor contradictorii ce există, un fapt e sigur: după descoperirea insulinei cea mai mare cucerire o constituie introducerea sulfamidelor antidiabetice. Condiția eficacității lor este ca pancreasul să mai secreteze încă o anumită cantitate de insulină. Diabetamidul e ineficace la diabeticii tineri, astenici, precum și la bolnavii vechi, tratați sau care au făcut o acidoză. Pe lângă administrarea perorală, un alt avantaj apreciabil al diabetamidului este faptul că nu provoacă oscilații ale glicemiei, care epuizează în cele din urmă sistemul insular Langerhans. De asemenea nu trebuie să ne fie teamă nici de apariția unei hipoglicemii nocive, care, după cum s-a dovedit recent, în lipsa rezervelor de glicogen, poate să provoace în sistemul nervos central leziuni ireversibile, ca de ex. tulburări psihice etc.

Unul dintre noi (*K. Várady*) s-a ocupat în paginile acestei reviste (I. 1957) de problema aplicării în practică a sulfamidelor antidiabetice. Comunicări asemănătoare au apărut multe. De aceea dorim să mai notăm doar atât că urmărindu-se un material care cuprinde mai multe sute de mii de observații, s-a constatat că acest tratament peroral simplu dă rezultate excelente mai ales la diabeticii de 40—60 de ani, prezentînd o boală de dată recentă, fără tratament anterior și fără complicații. În afară de aceasta, complicațiile sînt mai puțin numeroase și mai ușoare decît cele apărute în cursul tratamentului cu insulină. Mulți autori își exprimă speranța că tratamentul cu sulfamide va reduce și numărul cazurilor de ateroscleroză atât de frecventă la diabetici. Trebuie însă să subliniem că nici diabetamidul nu scutește pe bolnav de anumite restricții dietetice și că în caz de boli intercurrente (supurații) sîntem nevoiți să instituim un tratament pasajer cu insulină.

Răbdarea pe care trebuie s-o manifestăm față de bolnavii recenți și psiho-terapia fac parte integrantă din tratament. Azi putem spune bolnavilor că situația diabeticilor s-a schimbat radical și că se fac progrese terapeutice în acest domeniu. Diabetul nu mai înseamnă acum să fii condamnat toată viața la restricții și injecții. E bine ca în perioadele critice să dăm diabeticilor sedative, deoarece nervozitatea și agitația ca orice stare emoțională provoacă un surplus de adrenalină și o hiper-glicemie consecutivă glicogenolizei, întocmai ca și nerespectarea regimului dietetic.

*Sosit la redacție: 28 septembrie 1959.*