

DATE REFERITOARE LA ACȚIUNEA RESERPINEI ASUPRA METABOLISMULUI HIDRAȚILOR DE CARBON ÎN DIABETUL ZAHARAT

P. Bornemisza, M. Jolán Vass, Cs. Hadnagy

Deși acțiunea alcaloizilor rauwolfiei serpentina asupra metabolismului hidraților de carbon a fost examinată de mai mulți autori, în literatura consultată de noi nu am găsit observații făcute pe un număr mai mare de diabetici. Studiul acestei probleme este cu atât mai necesar, cu cât multor diabetici li se administrează alcaloizi de rauwolfia din cauza hipertoniilor prezente.

Datele referitoare la acțiunea reserpinei asupra metabolismului hidraților de carbon sînt variate. *Neugebauer* și *Lang* (17) au observat la oamenii și la șobolanii intoxicați cu aloxan o diminuare a glicemiei sub efectul extractului total de rauwolfia serpentina. Această observație a fost confirmată de mai mulți autori (2, 8, 14, 18) care au folosit reserpina pură. *Dubansky* și *Brabec* (6) administrînd i. v. 2,5 mg serpasil la 20 bolnavi, au găsit în 12 cazuri o diminuare a glicemiei, iar în 3 cazuri creșterea ei. *Simkó* și *Striaszny* (18) susțin că simptomele secundare ale tratamentului cu serpasil (amețeli, slăbiciune, fatigabilitate, tendința la colaps) s-ar datora în parte hipoglicemiei, deoarece aceste simptome pot fi suprimate prin injecții cu soluție de glucoză. Unul din noi a observat încă în anul 1957 că la unii bolnavi suferind de tireotoxicoză, adinamia provocată de reserpina administrată nu s-a datorat scăderii tensiunii arteriale, ci hipoglicemiei.

Bom și colaboratorii, administrînd reserpina au observat, pe de o parte o acțiune hiperglicemiantă, iar pe de alta o acțiune hipoglicemiantă. *Cazzaroli* și col. presupun că ar fi vorba de o acțiune asemănătoare cu aceea exercitată de insulină, atât la diabetici, cât și la persoanele sănătoase. În schimb, *Kuschke* și *Frantz* (12), efectuînd experiențe pe iepuri, au constatat că 0,2 mg de reserpina exercită un efect hiperglicemiant. Această acțiune s-a putut suspenda prin hidergină. *Kiersz*, *Krajewsky* și *Zmorski* (10—1), administrînd la ciini 1 mg/kg serpasil, au provocat hiperglicemie, fapt din care au dedus că reserpina exercită nu numai o acțiune centrală ci și o acțiune periferică „contrainsulară”. Constatări similare au relatat *Gayer* și *Honheiser* (7), *Lamesta* și colab. (13), *Colombo* și colab. (5) injectînd deserpindină (un alcaloid de rauwolfia canescens) în artera pancreaticoduodenală la ciini sănătoși, au observat o creștere imediată a glicemiei, care nu a survenit la animalele cu pancreasul extirpat. Această observație a justificat

presupunerea că sub efectul rauwolfiei în pancreas se eliberează o substanță încă necunoscută *Menon* și *Ramakrisnan* (15), administrând la 24 de bolnavi diabetici reserpină, nu au văzut nici un efect demn de a fi remarcat. *Nadel* și *Herzlia* (16) au observat însă o ameliorare a simptomelor neurologice la copiii diabetici. În legătură cu aceste experiențe sînt remarcabile cercetările lui *Century* și colab. (4), potrivit cărora, reserpina nu influențează activitatea ATP-azei, dar cauzează o diminuare moderată a consumului de O_2 și a fosforilației.

Pentru a contribui la elucidarea acestei probleme am examinat efectul reserpinei asupra metabolismului hidraților de carbon la bolnavii diabetici din Secția de boli interne a Spitalului din Lupeni, de la Policlinica nr. 1 și Clinica medicală nr. II din Tîrgu-Mureș. Observațiile noastre au fost făcute pe un total de 92 de diabetici, din care 30% au fost bărbați și 70% femei, vîrsta lor oscilînd între 25 și 80 de ani. Unora din bolnavi nu li s-a dat antidiabetice, ci numai regim diabetic, înainte de începerea examinărilor, iar alții se aflau sub tratament cu insulină, sau sulfanyl-ureea (Dibetamid „C.I.F.“). Înainte și în timpul administrării reserpinei, regimul bolnavilor a fost reglementar, iar cercetările au fost începute în limita posibilităților, după dispariția oscilațiilor accentuate ale glicemiei. La 56 de bolnavi, efectul reserpinei a fost controlat prin determinarea zilnică a glicemiei. Bolnavilor li s-a dat Hiposerpil „C.I.F.“ (1 tabl. conține 0,25 mg alcaloizi cristalizați din rauwolfia serpentina) în doze zilnice de 0,75 mg timp de 3—10 zile. În unele cazuri am administrat chiar 1,0—1,5 mg zilnic. Cînd tratamentul s-a dovedit eficace medicamentul a fost administrat în continuare. Altor bolnavi li s-a administrat zilnic 1 fiolă de Rausedyl „Chinoïn” sau Raunevrii „C.I.F.” i. m. (Ambele medicamente conțin 2,5 mg reserpină). La un al treilea lot de bolnavi, cu un efectiv mai redus, am cercetat efectul reserpinei asupra sensibilității la insulină.

Rezultate

Grupa I.

a) Dintre cei 56 de bolnavi tratați pe cale bucală, în 19 cazuri (34%) a survenit o diminuare a glicemiei în medie de 25%, ameliorîndu-se proporțional și glicozuria. Din acești bolnavi 10 nu au primit anterior antidiabetice, iar 9 au urmat tratament cu insulină sau diabetamidă.

b) La 4 bolnavi (7%) metabolismul glucidic s-a înrăutățit, unii din ei devenind cetonurici.

c) La 33 de bolnavi (59%) nu a survenit nici o modificare semnificativă.

Grupa II.

La 30 de bolnavi s-a examinat toleranța față de glucoză. În 25 de cazuri am administrat zilnic 1 fiolă de Rausedyl, respectiv Raunevrii timp de 3—4 zile; celorlalți li s-a aplicat un tratament pe cale bucală. Atît înainte cit și după administrarea rauwolfiei, am determinat curba glicemiei provocate, administrînd glucoză 0,5—1,0 g/kg corp în 300 g apă. Determinarea glicemiei s-a făcut pe nemîncate, la 30—60—120 de minute după ce s-a administrat soluție de glucoză, utilizînd metoda Hagedorn—Jensen.

a) Tratamentul cu reserpină a ameliorat semnificativ metabolismul glucidelor în 5 cazuri (16,7%), iar indicele hiperglicemic și valorile à jeun au scăzut.

b) Într-un caz (3,3%), am observat o ameliorare moderată, toleranța fiind de asemenea ușor îmbunătățită.

c) În 4 cazuri (13,3%), deși valorile à jeun au fost ușor crescute, toleranța s-a ameliorat; valoarea după 1—2 ore, precum și indicele hiperglicemic — comparat cu cel înregistrat înainte de tratament — a scăzut.

d) În 13 cazuri (43,3%) metabolismul glucidic nu s-a schimbat

e) În 4 cazuri (3,3%), cu toate că glicemia à jeune a scăzut după administrarea de reserpină, totuși toleranța față de glucoză s-a înrăutățit, iar indicele hiperglicemic a crescut.

f) La 3 bolnavi (10%) metabolismul glucidic s-a agravat atât de mult, încât am fost nevoiți să renunțăm la a doua provocare, din cauza acetonuriei sau riscului acesteia.

Totalizând rezultatele experiențelor la aceste grupe, se constată că reserpina, administrată parenteral a îmbunătățit toleranța față de glucoză la o treime a bolnavilor (33,3%), iar în celelalte cazuri a înrăutățit-o uneori, sau nu s-a observat nici un efect.

Grupa III

În 6 cazuri am controlat sensibilitatea față de insulină. Determinarea glicemiei s-a făcut pe nemincate și la 1—2—3 ore după ce s-au administrat 20 unități de insulină cristalizată s. c.: bolnavilor li s-a administrat apoi timp de 4 zile 1 fiolă Rausedil, zilnic, s. c. A cincia zi am determinat din nou sensibilitatea față de insulină. Pe baza rezultatelor obținute, s-a constatat că reserpina nu a influențat sensibilitatea față de insulină a bolnavilor diabetici.

Discuții

Spre deosebire de datele contradictorii, în majoritatea cazurilor negative, relate în literatură pe baza observațiilor făcute pe animale, cercetările noastre efectuate pe un număr mai mare de diabetici arată că reserpina a avut aproape în o treime a cazurilor (31%) o influență favorabilă asupra metabolismului glucidic. La unii bolnavi (12%) a exercitat un efect negativ asupra metabolismului, provocând în unele cazuri chiar cetonurie; la majoritatea bolnavilor (57%) nu a influențat glicemia. Se pune așadar întrebarea: în ce măsură este recomandabilă reserpina în tratamentul îndelungat al bolnavilor diabetici și în ce cazuri este indicată terapia cu rauwolfia?

Observațiile noastre făcute timp de 4 ani, arată că reserpina poate exercita un efect hipoglicemiant în primul rând la bolnavii mai în vârstă, peste 50 ani, și în formele mai moderate de diabet. Dacă luăm în considerare în etiopatogenia diabetului persoanelor mai în vârstă rolul primordial al arteriosclerozei și hipertensiunii arteriale, se poate presupune că în aceste cazuri efectul favorabil al reserpinei se bazează și pe acțiunea vasodilatatoare a ei. Au reacționat cel mai bine la tratament bolnavii care anterior nu au fost tratați cu antidiabetice, și aceia cărora li s-au administrat preparate de sulfamidă.

Prezentăm cazul unei bolnave în vârstă de 57 ani, căreia anterior nu i s-a aplicat nici un tratament. După o doză zilnică de 3 tablete hiposerpil, glicemia care era aproximativ 160 mg% s-a stabilit la valoarea de 100—110 mg% și glicozuria de 6% a încetat. Prin continuarea tratamentului, metabolismul glucidic a rămas 2 ani în echilibru. O bolnavă de 63 ani, fiind tratată zilnic cu 2 tabl. de diabetamidă, a prezentat o glicemie de 240 mg% și o glicozurie semnificativă. Asociind 3 tabl. de hiposerpil, glicemia a scăzut la 190 mg%. Bolnava a folosit cele două medicamente timp îndelungat cu succes; renunțarea la reserpina a dus din nou la ridicarea glicemiei.

Dintre bolnavii tratați cu insulină am constatat rezultate surprinzător de bune numai la aceia care în afară de boala diabetică au suferit și de hipertiroidism. Într-un caz, administrând 2 tabl. hiposerpil, necesarul de 105 U.I. a putut fi redus la 75 U.I. O singură tabletă nu a fost suficientă pentru menținerea rezultatului. În general însă, bolnavii la care tratamentul cu insulină era necesar nu au reacționat, sau starea lor s-a agravat în urma administrării de reserpina.

O problemă principală constituie tratamentul cu reserpina în cazurile de diabet asociat cu hipertensiune, știindu-se că hipertonicilor li se prescriu adesea preparate de rauwolfia. Cu toate că până în prezent, unii bolnavi hipertensivi au reacționat favorabil la tratament, trebuie să subliniem importanța deosebită a controlului acestor bolnavi, mai ales în primele zile de tratament. În unele cazuri, dat fiind că după începerea tratamentului, glicemia s-a ridicat, sau a survenit cetonurie, am fost nevoiți să suspendăm imediat administrarea de reserpina. În cazurile

în care glicemia nu se ridică în primele zile, tratamentul poate fi continuat cu prudență. De aceea este recomandabil ca în primele zile bolnavul să stea sub control clinic și determinarea glicemiei să se facă de trei ori pe zi. La bolnavii la care se observă rezultate favorabile, tratamentul cu reserpină se poate aplica ambulator, fără nici un pericol. Starea generală alterată care survine uneori nu este concludentă în toate cazurile, deoarece poate fi provocată și de scăderea tensiunii arteriale. Acest simptom poate fi provocat și de cetonemie.

Mecanismul hipoglicemiant al alcaloizilor de rauwolfia nu este încă elucidat. Lămurirea acestei probleme impune necesitatea continuării cercetărilor.

Sosit la redacție: 4 septembrie 1963.

Bibliografie

1. ALBRECHT W.: Klin. Wschr. (1957), 558—590; 2. BOM F., T. FRIEDERICHSEN, A. ROTHE JENSEN: Ugeskr. Laeger (1956), 118, 12, 329 cit. DUBANSKY;
3. CAZZAROLI L., D. DALL'OGGIO: Progr. Med. (Napoli) (1958), 14, 2, 52—56;
4. CENTURY B., M. K. HORWITT: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1956), 91, 493—497;
5. COLOMBO J. P., J. W. WEBER, D. KANAMEISHI, P. P. FOÁ: Endocrinology (1960), 67, 248; 6. DUBANSKY B., J. BRABEC: Psychiatria et neurologia (1957); 134, 3—4, 284; 7. GAYER J., G. HONHEISER: Arztl. Forschg. (1956), 10, 1/98—1/100;
8. GERSTENBRAND F.: (1956) cit. DUBANSKY, BRABEC; 9. HORMIA M., A. HORMIA, J. HAKOLA: Ann. med. exper. et biol. fenn. (1957), 35, 316; 10. KIERSZ J., KRAJEWSKI W., ZMORSKI T.: Arch. internat. Pharmacodyn. (1957), 113, 114;
11. KIERSZ J., KRAJEWSKI W., ZMORSKI T.: Acta physiol. pol. (1957), 113, 114;
12. KUSCHKE H. J., FRANTZ J.: Arch. exper. Path. a Pharmacol (1955), 224, 269;
13. LAMESTA L., VALSECCHI A., VALZELLI L.: Boll. Soc. ita. Biol. Sper. (1960), 36, 683; 14. LANDGREBE B.: Zbl. ges. Neurol. (1956), 135, 236; 15. MENON K. I. G., RAMAKRISNAN V.: Antiseptic (Madras), (1957), 54, 3, 91; ref. Excerpta med. (1960), VI, 14, 1127; 16. NADEL N. B. J., HERZLIA: Wien Klin. Wschr. (1958), 70, 193; 17. NEUGEBAUER R., LANG E. K.: Wien Med. Wschr. (1953), 103, 966;
18. SIMKÓ A., STIASZNY E. B.: Psychiatrie (1956), 8, 134 cit. DUBANSKY.