

STĂRILE IPOGLICEMICE

T E Z Ă

PENTRU

DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ IN ZIUA DE 5 NOV. 1936.



RADU GH. JOSAN

PREPARATOR AL INSTITUTULUI DE ANATOMIE PATOLOGICĂ

FOST PREPARATOR AL CLINICEI MEDICALE.

FOST EXTERN AL POLICLINICEI C. F. R.

■■■■■

C L U J

INSTITUTUL DE ARTE GRAFICE „ARDEALUL”
Str. Memorandului 22.

STĂRILE IPOGLICEMICE

TEZĂ

PENTRU

DOCTORAT IN MEDICINĂ ȘI CHIRURGIE

PREZENTATĂ ȘI SUSTINUTĂ ÎN ZIUA DE 5 NOV. 1936.



RADU GH. JOSAN

PREPARATOR AL INSTITUTULUI DE ANATOMIE PATOLOGICĂ

FOST PREPARATOR AL CLINICII MEDICALE.

FOST EXTERN AL POLICLINICII C. F. R.

23 MAY 2005

■■■■■■

INST. MED. FARM. TG-MUREȘ
Orv. Tud. Gyógysz. Int. MvH.
Bibl. Centrala-Központi Könyvtár
Lelt. sz. M 1195
2151

CLUJ

UNIVERSITATEA „REGELE FERDINAND I“ DIN CLUJ
FACULTATEA DE MEDICINĂ

Decan: Domnul Prof. Dr. D. MICHAÏL.

Profesor:

Clinica stomatologică	Prof. D.	Aleman I.
Istoria medicinei	" "	Bologa V.
Bacteriologie	" "	Baroni V.
Patologia generală și experimentală	" "	Botez A. M.
Clinica oto-rino-laringologică	" "	Buzoianu G.
Clinica ginecologică și obstetricală	" "	Grigoriu Cr.
Istologia și embriologia umană	" "	Drăgoiu I.
Semiologie medicală	" "	Goia I.
Clinica medicală	" "	Hațieganu I.
Clinica chirurgicală }	" "	Pop A.
Medicina operatoare }	" "	
Medicina legală	" "	Kernbach M.
Farmacologia și farmacognozia	Supl. "	Popoviciu Gh.
Clinica infantilă	Prof. "	Popoviciu Gh.
Clinica oftalmologică	" "	Michail D.
" neurologică	" "	Minea I.
Îgienă și igienă socială	" "	Moldovan I.
Radiologia medicală	" "	Negru D.
Anatomia descriptivă și topografică	" "	Papilian V.
Fiziologia umană	Supl. "	Drăgoiu I.
Balneologie	Prof. "	Sturza M.
Clinica dermato-venerică	" "	Tătaru C.
" urologică	" "	Țeposu E.
Chimia biologică	" "	Thomas P.
Clinica psihiatrică	" "	Urechia C.
Anatomia patologică	" "	Vasiliiu T.

JURIUL DE PROMOȚIE

Președinte: Domnul Prof. Dr. I. Hațieganu

Membrii:	}	Domnul Prof. Dr. T. Vasiliu
		" " " I. Goia
		" " " C. I. Urechia
		" " " M. Sturza

Supleant: Domnul Doc. Dr. I. Gavrilă

PĂRINȚILOR MEI SCUMPI,

*le închin această lucrare, în semn de iubire și
recunoștință pentru sacrificiile suportate în tot
cursul studiilor mele.*



*Surorilor mele Lola și Maria
dragoste de frate.
Emiliei, viitorul.*

Domnului Profesor I. HAȚIEGANU,

Ilustra personalitate științifică, omagii și respectuoase mulțumiri, pentru bunăvoința cu care m'a primit în serviciul de sub conducerea Domniei-Sale și pentru încrederea acordată în tot timpul de când lucrez în clinică.

Domnului Profesor TITU VASILIU,

pentru bunăvoința cu care m'a primit printre elevii Domniei-Sale. Il asigur că voi depune toată munca pentru a înălța prestigii institutului de sub conducerea sa.



Domnului Profesor I. GOIA,

omagiu respectos și profundă recunoștință pentru sfaturile și sprijinul adevărat părintesc acordat atât de generos, în tot timpul de când lucrez în secția Domniei-Sale.

Domnului Docent I. GAVRILĂ,

deosebită stimă și mulțumiri pentru directivele prețioase, date, nu numai în această teză ci și în îmbogățirea cunoștințelor medicale.

INTRODUCERE.

In biologie, sub numele de ipoglicemie, se înțelege scăderea zahărului din sânge, sub nivelul normal. Această modificare umorală are azi în patologia medicală o importanță tot mai mare, deoarece e însoțită de o simptomatologie clinică și biologică bogată, care uneori produce consecințe grave asemănătoare marelor sindrome, azotemia și uremia.

Această noțiune era cunoscută în medicină cu mult înainte de descoperirea insulinei, considerându-se ca o simplă manifestare biologică fără importanța patologică. Chiar și marele fiziologist Claude Bernard semnaleză scăderea glicemiei la câini, în cursul intervențiilor experimentale asupra măduvei spinării. In 1886, Meh-ring experimentând acțiunea floridzinei la animale, constată acelaș lucru. Primul care găsește glicemia scăzută la om a fost Porges în anul 1910, care la 2 bolnavi cu Adisson, constată scăderea zahărului sanghin. Aceasta a dovedit-o și în mod experimental, după extirparea glandelor suprarenale la câini. In acelaș an Cuhsing constată acelaș lucru la un bolnav cu o tumoră ipofizară.

Până atunci însă, ipoglicemia nu era considerată decât o simplă curiozitate biologică, fără să se țină seama de consecințele clinice pe cari le producea.

Odată cu descoperirea insulinei în 1922, de Banting și Best începe adevărata epocă a ipoglicemiei, observându-se că acest ormon e capabil să producă nu nu-

mai scăderea zahărului sanghîn, ci și o serie de simptome bine stabilite. De atunci ipoglicemia este considerată ca un complex simptomatic foarte important în cursul tratamentului cu insulină.

Mai târziu Harris observă că această simptomatologie nu apare numai în cursul injecțiilor cu insulină, ci poate însoți diferite stări patologice, a glandelor cu secrețiune internă, unde găsim un nivel de zahăr scăzut în sânge. Astfel s'a introdus în patologie un nou sindrom endocrinian: „Sindromul ipoglicemic“.



Cap. I.

Mecanismul regulator al echilibrului glicemic.

Conținutul în zahăr al sângelui, a fost considerat mult timp ca inconstant. În mod normal, nivelul zahărului la om oscilează între, 85—120 mgr. la 100 cmc. sânge, nesuferind decât mici variațiuni. Pentru a se menține la un nivel constant, trebuie ca să existe un mecanism regulator, care să echilibreze imediat toate reacțiunile de iperglicemie sau de ipoglicemie. Concentrația glucozei în sânge este un echilibru între două acțiuni:

1. consumarea continuă a glucozei de către organele ce funcționează continuu, ca mușchiul cardiac, mușchiul respirator, etc. și

2. acțiunea glicocenetică a ficatului, care trebuie să verse atâta glucoză în sânge câtă s'a consumat.

Atunci când se modifică nivelul glicemic în sânge, se produc fenomene grave, după cum, cantitatea de glucoză crește, sau scade sub normal.

Mecanismul regulator ce menține zahărul sângelui la un nivel constant îl putem împărții: într'un *mecanism umoral* și într'un *mecanism nervos*.

Unul din organele principale pentru menținerea echilibrului glicemic, este ficatul. Rolul său a fost pus prima oară în evidență de către *Mann și Maghat*, cari scoțând ficatul la animale, au constatat că glicemia lor scade foarte mult, producându-se fenomene grave de ipoglicemie, urmate de moartea animalului. Injectându-se la timp glucoza, animalele își reveniau după scurt timp, după care însă fenomenele de ipoglicemie reapăreau. Aceste fenomene sunt datorite direct lipsei ficatului, generatorul de glucoză. Se știe că în ficat, glucoza provenită din alimente se depune sub formă de glicogen, printr'un proces de sinteză ce constituie funcțiunea „glicoge-

netică“ a ficatului și tot de aici se varsă continuu în sânge după necesitate, tot sub formă de glicogen printr'un proces de descompunere ce constituie funcțiunea sa „glicogenolitică. Acest proces de sinteză și de descompunere este executat sub acțiunea unei diastaze „glicogenaza“, hidratantă și deshidratantă în acelaș timp. Aceste trei funcțiuni, sunt sub dependența jocului antagonist a mecanismului umoral.

Mecanismul umoral.

Este reprezentat de o serie de glande cu secțiune internă; unele cu acțiune ipoglicemică, iar altele cu acțiune iperglicemică. Intre cele ipoglicemice numărăm numai *pancreasul*. Dela descoperirea insulinei (1922) de către *Banting, Best*, și în urma studiilor făcute de *Collip, Campbel și Flechter*, s'a arătat că *pancreasul* este o glandă mixtă, a cărei secrețiune internă este „insulina“ *Santenois*, a arătat însă, că insulina nu este singurul ormon elaborat de *pancreas* cu acțiune ipoglicemiantă, ci mai secretă o substanță cu aceeași acțiune, numită „vagotonină“. Acești doi ormoni pancreatici, acționează în mod diferit asupra mecanismului glicoregulator. Insulina propriu zisă, lucrează direct asupra glicemiei, măbind catabolismul idraților de carbon la nivelul țesuturilor, iar vagotonina acționează prin intermediul pneumogastricului, măbind excitabilitatea reflexă a acestui centru. Tonusul vagal astfel mărit comandă acumularea de glucoză în ficat sub formă de glicogen, prin fenomenul de anabolism. Datorită acestor fenomene scade glucoza sângelui. Tot de glandă ipoglicemiantă putem considera și lobul posterior al ipofizei prin secrețiunea sa post-ipofizară, care însă lucrează indirect, producând o iperinsulinemie, ce la rândul ei lucrează asupra glicemiei.

Intre glandele iperglicemiente avem *glanda suprarenală*, *lobul anterior al ipofizei și glanda tiroidă*. Glanda suprarenală prin secrețiunea sa adrenalina, acționează asupra funcțiunii glicogenolitice a ficatului, pe care o mărește mobilizând astfel glicogenul epatic. În acelaș timp micșorează arderea idraților de carbon în țesuturi, crescând astfel zahărul sanguin. Preipofiza prin secrețiunea sa internă, extractul ipofizar anterior, exercită rolul său glico-regulator printr'un proces direct și prin unul indirect. Cel direct constă în intensi-

ficarea funcțiunii glicogenolitice a ficatului, având ca bază nu numai glicogenul epatic, ci și substanțele proteice endogene, sau exogene, accelerând astfel schimburile azotate și prin diminuarea utilizării glucozei la periferie. Cel indirect constă într'un mecanism de corelație endocriniană, modificând în plus sau în minus emisiia de insulină de către pancreas. Glanda tiroidă prin secrețiunea sa internă tiroxina, mărește deasemenea funcțiunea glicogenolitică a ficatului măbind în acelaș timp și secreția de adrenalină. Din jocul antagonist al acestor glande, adică, antagonismul insulină — adrenalină, insulină-preipofiză și insulină-tiroxină se menține glicemia la un nivel constant. Vom analiza pe rând fiecare din aceste antagonisme.

ANTAGONISMUL INSULINA-ADRENALINĂ. Unul din factorii principali în regularea glicemiei, este însuși conținutul în zahăr al sângelui. Există însă o zonă de neutralitate glicemică, când glicemia este la un nivel normal, unde nu mai este nevoie de intervenția nici unui mecanism regulator. Atunci însă când zahărul sanghin este în exces, el devine un excitant direct al celulelor Langerhans, măbind în primul rând secrețiunea insulinei, ce are acțiune ipoglicemiantă și în al doilea rând diminuează secrețiunea adrenalinei, din cauza efectului iperglicemiant. Astfel se produce o descărcare a sângelui de glucoză. Această descărcare este consecința; diminuării glicogenolizei epatice prin lipsa secrețiunii de adrenalină, creșterea formării de glicogen epatic prin acțiunea vagotoninei și distrucția exagerată de glucide în țesuturi și sânge circulant, datorită acțiunii directe a insulinei pe de o parte, iar pe de altă parte scăderii secrețiunii de adrenalină, cu efect contrar.

Când scade zahărul sanghin lucrurile se inversează: intră în joc pe primul plan adrenalina, cu efect iperglicemiant, iar în al doilea rând insulina, a cărei secrețiune este diminuată sau oprită complet. Scăzând glicemia, există o tendință vădită a sângelui de a se încărca cu glucoză prin: mobilizarea glicogenului epatic și diminuarea scăderii ei la periferie. Aceste două funcțiuni se produc direct de către adrenalină, care știm că mărește funcțiunea glicogenolitică a ficatului și

scade utilizarea ei. Această funcțiune compensatoare nu se poate produce decât atunci când glanda suprarenală este sănătoasă, fiind capabilă să secrete destulă adrenalină. Adrenalina însă acționează și asupra insulino-secreției, pe care o diminuează. Acest antagonism insulină-adrenalină a fost demonstrat de o serie de cercetări de către numeroși autori. Vom aminti câteva din aceste cercetări.

Rolul glucozei sanghine ca excitant direct a pancreasului, a fost pus în evidență pentru prima oară de *Hédon*, care a reușit să prevină fenomenele de iperglicemie, la un animal depancreatizat, prin sânge pe care-l primea de la un animal normal, prin anastomoză pancreatică-jugulară. Tot astfel prin diferite observațiuni istologice *Dubreuil și Andérodias* au pus în evidență raportul dintre iperglicemie și activitatea insulelor lui Langerhans, la un nou născut a cărui mamă prezenta diabet, ceea ce presupune o excitare a secrețiunii interne a pancreasului noului născut, de către iperglicemia mamei.

Acelaș lucru l-au găsit *Homans și Allen* într-un pancreas degenerat, după o alimentație bogată cu idrați de carbon. *Gayet și Hallion* transplantând bucăți de pancreas asupra circulațiunii carotido-jugulare la câini depancreatizați, au reușit să reducă glicemia la normal.

În ce privește frenarea adrenalinei când glucoza este în exces amintim cercetările lui *La Barré și Houssa*, cari au dozat adrenalina din sângele suprarenal la câini depancreatizați, găsind-o scăzută. Creșterea adrenalinei când scade glicemia a fost pusă în evidență de *Cannon, Mcjver și Bliss*, care au observat că adrenalina crește în sângele venos suprarenal, după injecția de insulină.

Hallion și Gayet, au arătat că ablația capsulelor suprarenale produce o senzibilitate față de insulină dând naștere la fenomene grave ipoglicemice. *Cori* a observat că la animalul adrenalizat, utilizarea glucozei se face mai slab decât la un animal normal.

Frenarea insulino-secreției în scăderea glicemiei, a fost arătată de *Zunz și La Barré*, cari în caz de epatectomie au observat o scădere și mai mare a glicemiei, după injecția de adrenalină datorită acțiunii stimulante directe a adrenalinei asupra pancreasului.

ANTAGONISMUL INSULINA-PREIPOFIZĂ. Până acum am văzut antagonismul insulină-adrenalină, care s'a crezut singurul mecanism regulator al glicemiei. În acest caz foarte ușor am putea reduce diabetul prin moderarea secrețiunii de adrenalină. S'a văzut însă că animalele depancreatizate, la care se extirpa și capsula suprarenală, iperglicemia lor n'a scăzut, ceace înseamnă că mai există în organism și alte substanțe cu efect iperglicemizant. Experiențele lui *Hossey*, *Brasotti* cari au scos ipofiza la câinii depancretați au arătat că diabetul lor se moderează mult, ceiace înseamnă că această glandă are un efect iperglicemizant.

Evans și Stimpson de altă parte, au arătat că se poate provoca un diabet prelungit la câini prin injecții cu extract ipofizar anterior. S'a mai observat la acromegalicii existența frecventă a diabetului. Anatomia patologică la acești indivizi a pus în evidență un adenom acidofil a lobului anterior ipofizar.

Houssing și Brosoli au observat la câinii depancretați un diabet mult mai ușor după ablația ipofizei, decât atunci când această glandă este prezentă. Tot ei au observat un fapt curios la animalele ipofizectomizate eliminarea de azot este mărită, ceiace denotă o scădere a arderilor proteice în organism.

În rezumat aceste cercetări au arătat rolul important pe care îl joacă lobul anterior al ipofizei, care secretă un ormon cu acțiune iperglicemizantă, având ca bază mărirea glicogenezei epatice, de origină glucidică și proteică, și micșorarea utilizării glicogenului la periferie. Acest ormon diabetogen a fost numit „contra-insulină“.

De aici înțelegem de ce este grav diabetul pancreatic, a cărui gravitate nu constă numai din neputința organismului de a arde glucoza, ci și din cauză că ficatul fiind sub influența ipofizei va fabrica continuu glucoză, nu numai din glicogen dar și din proteinele endogene și exogene, ceace produce o pierdere mare pentru organism. Aceasta a făcut să se preconizeze radioterapia asupra ipofiziei în diabet grav, de către *Holitsch*, *Sgalitzer*, *Marburg*, *Gramegna*, *Becher*, și *Ratke*. Rezultatele au fost însă mediocre.

ANTAGONISMUL TIROXINA-INSULINA. Altă glandă cu efect iperglicemizant este tiroida, care de asemenea este o glandă

dă antagonistă a pancreasului. Sub influența secrețiunii sale interne tiroxina, glicemia crește prin mobilizarea glicogenului epatic.

După *Stegel* tiroxina acționează mai mult asupra fermentului glico-genaza din ficat, ajutând astfel transformarea glicogenului epatic, în glucoză în cantități mari.

Zunz și La Barré au arătat că tiroxina mărește secrețiunea adrenalinei, care la rândul ei produce iperglicemie. La om s'a văzut o ameliorare a diabetului, la indivizii la care a apărut spontan ipotiroidism, dupăcum *Basedowul* prin ipertiroidismul său adeseori este însoțit de un ușor diabet. O serie de autori extirpând tiroida la diabetici, au obișnuit rezultate mediocre.

ALȚI ORMONI GLICO-REGULATORI. Cercetările din ultimii ani au arătat existența și a altor hormoni, ce ajută mecanismul glico-regulator. Astfel s'a reușit menținerea în viață a câinilor depancreatizați prin injecții de „incretină“, substanță extrasă din mucoasa duodenală prin hidroliza pepică a secretinei. Ea este capabilă să stimuleze secreția insulinei, scăzând astfel glicemia. Aceasta presupune proprietatea intestinului de a acționa asupra metabolismului hidrocarbonatelor introduse prin alimente, sau din sânge.

Mai nou s'a arătat și existența unui factor ipoglicemiant în mucoasa jejunală.

Tot astfel intervine și țesutul reticulo-endotelial ca un auxiliar al pancreasului. *Escuero* a arătat că un câine depancreatizat progresiv, nu prezenta fenomene de diabet, pe când la cel la care se scotea pancreasul într'o singură ședință prezenta fenomene grave de diabet. El a observat că la câinele depancreatizat progresiv, splenectomia atrăgea după sine apariția fenomenelor de diabet.

Fiessinger a izolat din splină o substanță ipoglicemiantă ce se apropie de insulină prin modul de acțiune, însă nu are aceeași putere și acțiune ca ea. Tot el a obișnuit scăderea glicemiei prin injecția de extract total de splină. Toate acestea arată capacitatea sistemului reticulo-endotelial, de a desvolta o acțiune ipoglicemiantă, la fel cu a insulelor lui *Langerhans*, însă mai puțin eficace. S'a mai arătat acțiunea iperglicemiantă a cortinei, extract din corticala glandei suprarenale.

Factori chimici cu acțiune asupra glicemiei și co-regulării.

În mecanismul glico-regulator, pe lângă hormoni mai intervin o serie de factori umorali și chimici care sunt capabili să acționeze în mod indirect asupra glicemiei, fie că modifică secrețiunea hormonilor ce mențin echilibrul glicemic, fie că modifică utilizarea glucozei.

Cel mai important factor chimic, cu acțiune asupra glicemiei este „vitamina B”. *Millis*, a arătat că această vitamină lucrează asupra metabolismului glucidic, prin intermediul pancreasului, activând secreția de insulină. Din vitamina B s'a extras un factor B₂ și B₁, necesari în utilizarea glucidelor cari au fost numite „flavina” și „adenina”. S'a observat că levrura de bere bogată în vitamina B, ajută toleranța idraților de carbon la diabetici, puțând astfel înlocui insulina.

S'a mai studiat acțiunea sărurilor și a apelor minerale naturale, asupra metabolismului, hidrocarbonat. *Labbé, Nepveux și Rohacek* au arătat că sărurile de calciu produc la diabetici o scădere a glicemiei și glicozuriei, datorită ionilor de calciu. *Kauffmann* administrând apă minerală de Karlsbad (bogată în sarea lui Glauber), la diabetici, a obținut rezultate asemănătoare insulinei. Cura de ape minerale arsenicale diminuează deasemenea glicozuria și glicemia la diabetici. Tot așa și fosforul. Mecanismul de acțiune a sărurilor și a apelor minerale asupra echilibrului glicemic, nu este încă cunoscut.

Mecanismul nervos.

Mult timp s'a crezut că întreg mecanismul umoral este sub dependența strictă a unui mecanism nervos. Cercetări numeroase au arătat însă că mecanismul umoral este autonom în acțiunea sa asupra glicemiei; sistemul nervos nevând decât un rol de controlor asupra acestui mecanism. Într'adevăr secționând toți nervii acestor glande, regularea glicemiei se producea foarte bine.

Donald a arătat că înervarea ficatului nu are nici o influență asupra iperglicemiei provocate prin adrenalină sau prin extractul ipofizar anterior și nici asupra ipoglicemiei prin insulină.

Deci nervii glico-secretori n'au nici o acțiune asupra metabolismului glucidic din ficat. Deasemenea s'a arătat că pan-

creasul lipsit de inervația sa extrinsecă își conservă funcțiunea insulino-secretoare, ceiace denotă că glucoza în exces, în sânge lucrează direct asupra insulelor lui Langerhans.

Tot așa s'a văzut că glanda suprarenală lipsită de inervația sa își păstrează foarte bine rolul. Acelaș lucru s'a observat și la ipofiză care își exercită rolul glico-regulator fără intervenția sistemului nervos.

Să vedem atunci care este rolul sistemului nervos în menținerea echilibrului glicemic?

Prin o serie de experiențe și cercetări începând cu punctia clasică a lui *Claude Bernard*, care a arătat legătura dintre sistemul nervos și ficat s'a văzut existența unui tonus nervos necesar în mecanismul regulator al glicemiei. O serie de autori arată că secreția adrenalinei este sub controlul sistemului nervos simpatic, putând în multe cazuri să se oprească secrețiunea după secționarea splanhnicului. Tot așa s'a arătat că secreția insulinei este într'o mare măsură independentă de sistemul nervos, existând totuși un control nervos, reprezentat prin parasimpatic ce ajută secreția și acțiunea rapidă a insulinei.

În ce privește controlul nervos al tiroidei și ipofizei, cercetările n'au dat încă rezultate precise. Într'un cuvânt putem spune că echilibrul glicemic este condiționat de un echilibru vago-simpatic.

În ce privește localizarea centrilor glico-regulatori, opiniile autorilor sunt diferite. După experiența clasică a lui *Claude Bernard* pare a fi localizați în bulb între rădăcina nervului acustic și a celui pneumo-gastric. *Camus* a constatat glicozurie după lezarea bazei creierului, a nucleului paraventricular și a tuberului. Acelaș lucru l'a obținut *Hiller* după punctia nucleului dorsal al vagului.

Brooks a descris un centru în planșeul ventricolului al IV-lea. *Roussy și Mossinger* au admis existența centrilor glicoregulatori în tuber cinereum și anume: un nucleu paraventricular și unul periventricular. După ei excitarea fiziologică a acestor centrii poate fi sensorială, sensitivă, umorală și ormonală.

Ipoglicemia determină în tubercinereum o reacție iperglicemiantă, prin stimularea glandei, suprarenale, tiroide și

ipofize și invers, iperglicemia declanșează o reacție ipoglicemiantă, prin stimularea secreției se insulină.

În rezumat putem spune că, echilibrul glico-regulator este condus de două mari sisteme, care mențin conținutul normal al zahărului sanghin.

1. Un sistem ipoglicemiant reprezentat de pancreas prin secrețiunea sa internă, insulina propriu zisă și vagotonina, controlate de centrul glico-regulatori din creier, prin intermediul parasimpaticului și ajutate în acțiunea lor de incretina și cortina, cărui se opune:

2. Sistemul iperglicemiant reprezentat prin secrețiunea internă a glandei suprarenale, tiroide și ipofiza anterioară, cari deasemenea sunt controlate de centrul glico-regulatori prin intermediul simpaticului.



Cap. II.

Simptomatologia stărilor ipoglicemice.

Simptomatologia sindromului ipoglicemic a fost mai bine studiată, odată cu descoperirea insulinei și cu aplicarea ei terapeutică în diabet și în afară de diabet.

Stările ipoglicemice oricare ar fi originea lor, spontană sau provocată, pot fi: asimptomatice, sau să se traducă printr'un complex de simptome pe care *J. Sigwald* le numește „complex ipoglicemic“, iar *Boudoin, Levin și Azerad* „accidente ipoglicemice“, a căror polimorfism diferă dela un bolnav la altul. Aceste simptome pot aparține sistemului cardiovascular, respirator, digestiv, nervos și psihic fiind însoțite de o serie de semne generale vaso-motorii.

Wilder împarte simptomatologia după sistemul nervos. Astfel avem simptome datorite în cea mai mare parte sistemului nervos vegetativ, simptome legate mai mult de sistemul nervos central și simptome psihice. Vom grupa simptomele după fiecare aparat interesant, arătând în primul rând care sunt simptomele generale care însoțesc toate formele de ipoglicemie.

SIMPTOMELE GENERALE sunt datorite în cea mai mare parte turburărilor vaso-motorii, iar după *Wilder* sistemului nervos vegetativ. Ele se caracterizează printr'o; stare de slăbiciune, senzație de oboseală fizică și psihică, ușoare tremurături, transpirații, senzație de căldură sau de frig și paloarea sau congestia feții. Aceste simptome pot fi izolate, sau să însoțească simptomele ce aparțin diferitelor organe care le vom vedea în continuare.

TURBURĂRILE NERVOASE. Vom începe cu descrierea turburărilor nervoase, deoarece acestea ne atrag în primul rând atențiunea, predominând de cele mai multe ori întreg tabloul clinic al ipoglicemiei. Celelalte simptome din partea

aparaturii circulator, respirator, și digestiv pot lipsi aproape complet, sau dacă sunt prezente sunt de slabă intensitate încât sunt trecute cu vederea. Excepție fac unele cazuri unde aceste simptome pot lua o formă destul de exprimată.

Unii autori admit chiar, că accidentele ipoglicemice sunt datorite numai sistemului nervos. Un lucru putem afirma sigur; turburările nervoase sunt numai tranzitorii, nepersistând decât în rare cazuri mai multe zile.

Turburările nervoase pot fi *periferice* datorită în cea mai mare parte sistemului nervos vegetativ și *centrale*, unde putem deosebi trei tipuri de simptome:

1. *Simptome cerebrale de focar* asemănătoare turburărilor nervoase organice manifestate mai mult prin fenomene motrice, striate, cerebeloase și turburări de vorbire și oculare.
2. *Simptome psihice* asemănătoare neurasteniei, isteriei, maniei și schizofreniei.
3. *Grupa intermediară* în care găsim atât turburări cerebrale de focar cât și turburări psihice care constituie *criza epileptiformă* a ipoglicemiei.

MANIFESTĂRILE NERVOASE CENTRALE MOTRICE sau piramidale sunt caracterizate prin *paralizii, contracturi și turburări reflexe*. Oboseala intensă în membrele inferioare ce s'a semnalat la debutul crizelor de ipoglicemie; uneori poate fi foarte însemnată, dând o senzație de amorțeală în membrele inferioare, ce poate merge până la adevărate paralizii, după cum au observat *Harris și Krause*.

Paraliziile pot interesa atât nervii cranieni cât și cei ai membrelor superioare și inferioare. Astfel *Könighaus, Leherth și Lelu* au observat; primul, o paralizie facială dreaptă, iar ultimii doi, o paralizie facială stângă. Tot ei în cursul tratamentului cu insulină la un diabetic au văzut apariția unei paralizii faciale drepte și paraplegia membrelor inferioare.

Wilder și Power au observat un caz de paralizia limbei și a pleoapelor. *Wichmann* a semnalat o paralizie a ipoglosului. *Chabanier* a observat o monoplegie brachială. Mai frecvente sunt emiplegiile, care însă de cele mai multe ori sunt trecătoare. Astfel *Labbe* a observat o femeie, care după 40 de unit. insulină a prezentat o emiplegie dreaptă. *Dicke* a observat o emiplegie dreaptă însoțită de afazie.

În ce privește *contracturile*, ele sunt caracterizate: sau prin spasme musculare, cum au semnalat *Harrop și Krause*, sau prin contracturi generalizate, sau localizate numai într'un grup muscular.

Winogradow, Stenberg și Labbe, în multe cazuri de ipoglicemie au găsit un trismus. Acelaș lucru l'a semnalat *Dr. Gavrilă* în serviciul Clinicei Medicale Cluj, în două cazuri de comă ipoglicemică și anume, o contracțiune puternică a masețerilor.

Rathery și Sigwald într'un caz mortal de ipoglicemie au găsit semne asemănătoare tetaniei.

Ca *turburări reflexe* avem un simptom de mare valoare, fără să fie însoțit de monoplegii sau de emiplegii și anume „*semnul lui Babinsky*“. *Könighaus* a observat acest semn bilateral. *Emons* arată o oarecare importanță a semnului *Babinsky* în coma ipoglicemică, în perioada de vindecare.

În general putem spune că foarte rar reflexele sunt diminuate sau abolite. Singuri *Joltrain și Strausse* au observat un asemenea caz cu reflexele abolite.

FENOMENELE STRIATE pe care *Sigwald* le grupează ca simptome extrapiramidale sunt caracterizate prin răsul, sau plânsul spasmodic, privirea fixă, rigiditatea feții, clipirea pleoapelor, aspectul vitros al ochiului și spasmul de torsionare. Tremurăturile coreiforme ce sunt atribuite nucleului striat s'au observat deasemenea în stările de ipoglicemie. S'au mai observat cazuri asemănătoare maladiei lui *Parkinson*. Turburările ce ar semăna cu *sindromul cerebelos* au fost observate de *Oppenheinn* la un bolnav ce prezenta un vertijiu rotator iar de *Brucke* la un copil ce prezenta crize tonice și clonice și hemoragii meniniginale.

În ce privește TURBURĂRILE DE VORBIRE s'a văzut că de obicei vorbirea este încetinită, alteori o adevărată disartrie. Vocea este variabilă când tare, când slabă. *Wilder* o numește „*megafonie*“. S'au mai observat disartrii pasagere, afazii motrice sau sensoriale de timp *Wernike* sau afazie combinată cu amnezie cum au semnalat-o *Wilder și Oppenheimer*.

TURBURĂRILE OCULARE de obicei se manifestă prin inegalitatea pupilară; midriază sau mioză, semne frecvent ob-

servate însă fără prea mare valoare. Diplopia este un semn caracteristic dar înconstant. *Boudouin* spune că diplopia este un „*symptom semnal*” de mare valoare diagnostică în accidentele de ipoglicemie. *Labbe* a semnalat o ambliopie iar *Jonungo* într'un caz, deviația conjugată a ochilor. Frecvent s'a mai observat paralizii a muschilor ochiului și rigiditate pupilară. *Wiechmann* și *Koche* au observat o modificare a presiunii intra-oculare.

TURBURĂRILE PSIHICE sunt destul de frecvente, imitând cele mai variate sindrome psihice, dela obnubilație până la crize de agitație maniacală, care de obicei se termină cu o amnezie trecătoare și care de cele mai multe ori ne face să considerăm bolnavul de nevropat, îndreptându-l adeseori la un serviciu de psihiatrie. *Sigwald* a numit aceste simptome „*echivalente psihice*” ale ipoglicemiei, asemănându-le cu aura crizelor de epilepsie. Oricare ar fi forma simptomelor psihice ele sunt de scurtă durată și trecătoare.

Intre simptomele psihice, obnubilația este foarte frecventă, fiind însă considerată ca un simptom banal, ce poate fi însoțită uneori de anxietate sau de depresiune. În cazurile acestea, bolnavii sunt fricoși, neliniștiți și se plâng de diferite senzații chinestezice. *Příbram*, *Wilder* și *Boudouin* în multe cazuri au semnalat confuzii mintale care de cele mai multe ori sunt însoțite și de alte semne psihice. În acest caz bolnavii sunt sau liniștiți, triști, părând înconștienți, stuporoși, sau prezintă o adevărată stare de somnolență, ce ne face să ne gândim mai mult la o depresiune melancolică. Uneori s'a observat un negativism, bolnavul refuzând să mănânce fără să motiveze cauza. *Wilder* a observat un negativism intens mai ales la copii. S'au mai observat stări schizoide sau stări maniacale cu logoree, agitație psiho-motrică cu adevărate impulsii de sinucidere, sau omucidere. În cazuri rare s'au semnalat simptome catatonice cu mișcări automate sau stereotipii. *Wilder* a observat un caz, cu sindrom a lui *Korsakow*. Tot rare sunt halucinațiile. *Wilder* descrie un caz care prezenta halucinații vizuale. Simptomul cel mai important în stările psihice este amnezia, care urmează imediat după criză, încât bolnavul nu-și mai dă seama ce-a făcut. Este însă un semn trecător și de scurtă durată, iar bolnavul cu încetul își readuce aminte de cele întâmplate.

După cum am văzut la început, o caracteristică a simptomelor psihice este că ele sunt de durată scurtă și trecătoare. Rareori insulina poate provoca *psihoze cronice* care să persiste mult timp. Până acum au fost descrise în toată literatura numai patru cazuri de psihoze insulinice cronice. Trei cazuri sunt citate de *Leroi*, cu psihoze depresive și unul de *Joltrain*.

CRIZELE EPILEPTIFORME constituie un grup intermediar între turburările nervoase centrale organice și cele psihice. Crize tipice de epilepsie s'au observat foarte rar, mai frecvente fiind crizele epileptiforme. Ele pot fi: ușoare sau grave, sau pot fi limitate la un anumit segment de corp, sau generalizate după cum au fost semnalate de *Harop*. Ele pot să se prezinte, în cursul unei crize o singură dată, sau de mai multe ori. S'au mai observat crize asemănătoare epilepsiei *Jakson-iene*. Tot aici putem aminti și crizele *isteriforme* cu contracturi în arc de cerc sau contracțiuni tetaniforme.

Toate acestea sunt însă de scurtă durată și pasagere, amendându-se complet prin injecții de glucoză.

TURBURARILE CARDIO-VASCULARE, în general sunt extrem de ușoare, luând uneori un caracter destul de alarmant. Mai frecvent s'au semnalat palpitațiile care de obicei nu sunt luate în considerare, uneori însă devin destul de penibile, mai ales când se asociază dureri precardiace sau adevărate stări anginoase cum au fost semnalate de *Sonne*, *Turnee* și *Budingen*. În timpul tratamentului cu insulină la un diabetic, *Modern* a semnalat dureri anginoase, foarte exprimate care au dispărut după suprimarea insulinei. *Gigon* a văzut o asistolie mortală după trei injecții cu insulină. *Wickmann* și *Koche* au observat apariția unui suflu diastolic la aortă în cursul unei stări de ipoglicemie. Toate acestea *Clive Sippe* le explică prin lipsa glucozei din sângele circulant; aliment nutritiv indispensabil, cu cea mai mare importanță pentru contracția musculară. Pentru a funcționa bine inima normală, are nevoie nu numai de o cantitate suficientă de sânge, ci și de un aport adevărat în vasele coronariene a elementelor nutritive indispensabile. O diminuare a glucozei sanghine duce la oboseală precoce și la funcțiunea imperfectă a inimii. Ca dovadă avem turburările electro-cardiografice, ce arată apariția semnelor cardiace. Modificările electro-cardiografice

constau în următoarele: unda P normală sau ușor turtită, complexul Q. R. S. de slabă intensitate, intervalul S. T. depresionat, iar unda T. poate deveni negativă. Toate acestea denotă apariția aritmiilor extrasistolice. Administrarea de glucoză sub formă de injecții readuce electro-cardiograma la normal, ceace e o dovadă favorabilă susținerilor lui *Clive Brucke*.

În ce privește pulsul, după *Labbé* ar fi tachicardic, *Pribram Rosentahl* din contră au găsit bradicardie, iar *Wilder* un puls neregulat.

În legătură cu tensiunea arterială s'a observat adeseori că tensiunea sistolică se mărește, pe când cea diastolică scade. Aceasta ar fi pusă în contul secreției de adrenalină care caută să readucă la normal glicemia. Tensiunea venoasă adeseori este mărită. În cursul tratamentului cu insulină, *Ehrman și Jackoby* au observat uneori hemoragii meningeale și arahnoidiene. Tot ei au observat și două cazuri hemoragii gastro-intestinale iar *Gudeman, Henderson și Lawrence* au găsit frecvent ematurii.

TURBURĂRILE RESPIRATORII sunt puțin importante, uneori lipsind complet. Rare ori se constată o ușoară dispnee. *Rathery* într'un caz a semnalat o bradipnee profundă, iar *Steinberg și Winogradow* o respirație rapidă și superficială. *Ehrman și Jackoby* au găsit la autopsia unui caz focare emoragice pulmonare difuze.

TURBURĂRILE DIGESTIVE sunt mult mai importante deoarece prin intensitatea lor de multe ori ne derutează în stabilirea diagnosticului, făcând uneori erori destul de grosolane. Cel mai frecvent simptom este senzația de foame, care poate fi, ușoară, sau intensă, însoțită de senzația de gol în stomac și de o stare generală proastă, care dispare imediat după ingestia de apă zaharată. Uneori această senzație de foame este însoțită de ușoare dureri epigastrice, sau din contră de dureri mari cari de cele mai multe ori ne îndreaptă privirile spre o afecțiune abdominală organică.

Bichel a observat un caz, care clinic prezenta fenomene tipice de ulcer duodenal cu dureri violente în epigastru, ce survineau tardiv după alimentație, la care însă examenul ra-

diologic a rămas negativ. Cu toată administrarea terapiei clasice a ulcerului nu s'a observat nici o ameliorare. Dozând însă glicemia a găsit-o foarte scăzută (0,54 gr. ‰). Administrarea de glucoză a făcut să dispară fenomenele. Tot el a mai observat o femeie cu dureri mari în ipocondrul drept; tipice de liteză biliară. Operată în două rânduri, vezicula a fost găsită normală fără conținut de calculi. Totuși crizele persistau și după operații. Dozând zahărul sanghin glicemia a fost de 0.50 gr. ‰. Administrând un regim bogat în idrați de carbon a făcut să dispară crizele. El explică aceste fenomene prin acțiunea indirectă a insulinei asupra tubului digestiv, producând contracțiuni violente în urma scăderii zahărului sanghin. După el ar fi adevărate crize vagotonice reacționale în urma scăderii glicemiei. *Quigley* și *Carston* au făcut să dispară contracțiunile și durerile stomacale prin injecții cu atropină paralizând astfel vagul.

Tot ca turburări digestive sunt, ușoare grețuri și recurgitarile acide. Vărsăturile sunt rare. *Bornstein* și *Holms* au provocat diarei prin injecții cu 10 unit. de insulină. *Camidge*, a semnalat frecvent în stările de ipoglicemie turburări de enterocolită cronică. *Ehrmann* și *Jackoby* în cursul tratamentului cu insulină la doi diabetici, au observat ematemeze și melenă. Tot în cursul ipoglicemiei provocate *La Barre* a observat o mărire a motilității stomacului, o hipersecreție și o hiperclorhidrie gastrică, care sunt tot o consecință a acțiunii indirecte a insulinei, prin scăderea glucozei sanghine.

Coma ipoglicemică.

Ultima expresie a sindromului ipoglicemie este constituită prin coma ipoglicemică. De obicei ea este premerasă de unele simptome descrise mai sus după care se instalează coma propriu zisă. Debutul ei poate fi brutal apoplectiform, sau din contră poate să apară în mod progresiv, fiind însoțită de tablouri chineticice sau achinetice. În forma cu debut brusc, fenomenele se instalează în câteva minute, bolnavul pierzându-și cunoștința și suprimându-i-se complet funcțiunile de relație. În ce privește celelalte aparate ele sunt foarte puțin sau de loc interesate, mai mult s'a observat o ușoară tahicardie și ușoare turburări de respirație. În formele progresive

bolnavii de cele mai multe ori sunt liniștiți, par inconștienți, sau prezintă un somn liniștit fără dispnee sau alte turburări respiratorii.

Oricare ar fi forma ei de debut putem deosebi din punct de vedere a evoluției trei forme:

1. *O formă ușoară* întreruptă de faze de agitație motrică, sau de crize epiletiforme, sau din contră de contracturi cu Babinsky pozitiv.

2. *O formă mijlocie* cu pierderea cunoștinței însă cu prezența sensibilității și a motilității.

3. *O formă gravă* cu pierderea cunoștinței, a sensibilității și motilității care de cele mai multe ori este fatală și care constituie adevărata comă.

Un lucru esențial de amintit este, că după comă bolnavii prezintă o amnezie totală a celor întâmplate, constituind astfel un simptom important. Aici amintim două cazuri de comă ipoglicemică observate de *Dr. Gavriță* în Serviciul Cliniceii medicale Cluj.

Primul este un bolnav de 32 ani care suferea de mai mulți ani de un diabet grav cu denutriție azotată și acidoză, complicat cu o tuberculoză pulmonară bilaterală inactivă. De câțiva ani făcea tratament cu insulină 60—80 unit. la zi. În cursul tratamentului destul de frecvent făcea ușoare fenomene de ipoglicemie caracterizate prin ușoare amețeli, slăbiciune, senzație de gol în stomac și nervozitate. În timpul unei gripe continuând să primească 80 unit. insulină la zi într-una din zile după injecție dintr'odată începe să se simtă foarte slăbit și să transpire mult. La început s'au atribuit aceste fenomene medicamentelor anti-gripale. Slăbiciunea însă devine tot mai intensă, prezintă sudori profuze, i-se turbură vederea, prezintă o contractură a mușchilor maseteri, încât rămâne cu gura încleștată și nu mai poate vorbi. E imobil în pat, prezintă contracturi tonicoclonice a maseterilor, cu mici contracturi pe mușchii feții, nu răspunde la nici o întrebare, respirația liniștită, temperatura 37 grade și o bradicardie de 52'. I-se administreză 25 cmc, glucoză 20% în injecții și după 10 minute își revine iar după 30 minute e complect restabilit neamintindu-și nimic de timpul cât a fost inconștient.

Al doilea caz este un copil de 6 ani care de 5 luni suferă de un diabet pentru care face tratament continuu cu insulină

40 unit. la zi. Face o scarlatină în timpul căreia prezintă reacțiuni de acidoză pentru care se dă 70 unit. insulină la zi. După câteva zile de acest tratament într-o zi după injecția cu insulină copilul începe să-și schimbe caracterul, privirea îi este curioasă, prezintă sudori profuze, contracturi a diferitelor grupe musculare, nu mai vorbește, e imobil în pat, respirația liniștită, fața palidă, mușchii masețeri foarte contractați, temperatura 35,5 grade plus bradicardic 48'. I-se administrează 30 cmc. glucoză 20% intravenos și după 35 minute își revine complet. Glicemia în timpul fenomenelor de mai sus era de 0,65 gr. ‰.

În ce privește evoluția accidentelor ipoglicemice *Lemieux* deosebește trei forme de stări ipoglicemice: forme ușoare, mijlocii și grave cari pot merge până la stări comatoase urmate de moarte.

Accidentele ușoare sunt exterme de comune și survin adesea după mâncare sau după o oboseală mai mare. După *Sigwald* aceste simptome ar fi datorite mai ales turburărilor vaso-motorii, iar după *Wilder* sistemului nervos vegetativ. Ele se traduc printr-o stare de oboseală fizică, parezie, somnolență, căscări, senzație imperioasă de foame, senzație de gol în stomac, transpirații profuze, senzație de frig sau căldură, vertigii, ușoare cefalei, tremurături musculare, acroparestezii, salivatie, grețuri și palpitații precardiace. În aceste forme uneori se văd deja ușoare fenomene din partea sistemului nervos central, ca: turburări de coordonare, ușoare fenomene psihice: frică, neliniște, dificultate în asociația de idei, schimbări de caracter și ușoară depresiune, sau din contră excitație. Aceste fenomene ce aparțin sistemului nervos vegetativ după *Oppenheim*, apar la 1—2 ore după injecția cu insulină iar cele ce aparțin sistemului nervos central sau psihic după 2 ore dela injecție.

Accidentele mijlocii nu sunt decât o exagerare a celor ușoare, iar când își fac apariția fenomene noi ele aparțin mai ales sistemului nervos central și psihic.

Accidentele grave care interesează mai ales psihicul sunt caracterizate prin crize epileptiforme și sindrome psihice. Aici încadrăm și coma ipoglicemică, care constituie forma specifică a ipoglicemiei și care excepțional se poate termina cu moarte.

Modificările biologice în cursul sindromului ipoglicemic.

În primul plan glicemia este scăzută sub normal fiind situată între 80 și 30 mgr. la 100 cc. sânge. Vom vedea la capitolul patogeniei că nu există un nivel glicemic fix, care să corespundă cu tabloul clinic provocat, deoarece s'au văzut scăderi a glicemiei destul de mari, fără nici un simptom și din contra forme grave, de complex ipoglicemic cu glicemii normale. Într'un cuvânt putem spune că glicemia în stările ipoglicemice este variabilă, dela individ la individ.

În ce privește glicorochia, știm că raportul dintre glicemie și glicorochie este de $\frac{2}{1}$. În ipoglicemii insulinice acest raport se inversează. Glicozuria în mod normal ar trebui să lipsească, aceasta însă nu este regulă generală, deoarece s'au văzut cazuri de ipoglicemie cu existența frecventă a glicozuriei. Deasemenea s'a semnalat destul de des acetonuria. *Marran* atribue acetonuria denutriției și o numește „acidoză ipoglicemică“.

Rezerva alcalină a sângelui este ușor mărită. Deasemenea și pH sanghin. Azotul sanghin e puțin modificat, totuși s'a observat modificări în caz de ipoglicemie, survenită la nefretici. Calesterinemia este scăzută. S'a mai semnalat în ipoglicemii o creștere a clorului plasmatic și o scădere a celui globular. Consumul de oxigen este exagerat, drept consecință, o exhalare mărită de CO_2 , deci o mărire a cocientului respirator. S'a mai observat în cursul ipoglicemiei provocate modificări a elementelor figurate din sânge și anume s'a văzut o tendință la diminuarea numărului de hematii și o creștere a leucocitozei cu polinucleoză, limfopenie și monocitopenie. Trombocitele sunt scăzute.

Tot ca modificări umorale putem aminti ipersecreția gastrică cu iperclorhidrie ceiace explică foamea imperioasă în cursul accidentelor ipoglicemice.

Cap. III.

Diagnosticul stărilor ipoglicemice.

Diagnosticul stărilor ipoglicemice în baza simptomelor amintite este destul de greu, ținând seama de simptomatologia destul de bogată și foarte variată care nu însoțește întotdeauna în totalitate tabloul ipoglicemiei, predominând uneori numai unul, sau un număr restrâns de simptome. Aceste stări fiind destul de frecvente, și puțin cunoscute de lumea medicală sunt susceptibile a imita cele mai diverse boli dând astfel erori de diagnostic și de tratament cari nu de puține ori pot fi destul de grave. Când aceste fenomene survin în cursul tratamentului cu insulină sunt ușor recunoscute reducându-se imediat prin suspendarea tratamentului sau prin administrarea de glucoză per os sau în injecții. Când însă este vorba de o ipoglicemie spontană însoțită adesea de semne neprecise cari să dea caracterul sindromului ipoglicemic, diagnosticul e destul de greu și dă naștere în multe cazuri la greșeli mari. Astfel în formele ușoare și mijlocii cu manifestațiuni zilnice, în primul moment ne face să ne gândim la o afecțiune nervoasă funcțională, considerând bolnavul de nevropat, sau psihopat. Aici mai frecvent vom face diagnosticul diferențial cu neurastenia. În formele mai avansate cu crize epileptiforme sau contracturi în diferite segmente de corp ne face să ne gândim mai mult la epilepsie sau la isterie. Dacă vom analiza însă cu atenție decursul acestor fenomene observând mai ales debutul lor, adeseori vom reuși să punem diagnosticul. În formele mai mult psihice foarte ușor bolnavii pot fi considerați de maniaci, melancolici sau schizofrenici. Ori care ar fi aceste forme nervoase, sau psihice un lucru sigur putem afirma și care constituie un semn diferențial de mare valoare diagnostică, anume că aceste fenomene sunt de scurtă durată amendându-se imediat după administrarea de glucoză.

Făcând abstracție dela fenomenele nervoase sau psihice, semnele de ordin digestiv sunt mult mai importante dând erori cari uneori costă chiar viața bolnavului. Când simptomele digestive nu sunt prea exprimate ele iau aspectul unei dispepsii neprecise. Când însă sunt mai exprimate ele pot eclipsa celelalte simptome punând astfel diagnosticul de o afecțiune gastro-intestinală organică. Aici amintim cei doi bolnavi a lui *Bichel* cari i-am văzut la descrierea fenomenelor digestive, dintre care, unul era considerat de colestază iar celalalt de ulcer duodenal și cari după un tratament cu glucoză s'au vindecat complet.

Coma ipoglicemică, care este un accident destul de rar și cu o simptomatologie foarte variată în anumite condiții diagnosticul ei e destul de greu. Dacă survine de exemplu la un diabetic după un tratament cu insulină diagnosticul îl vom face imediat. Cu totul altceva vom face diagnosticul dacă vom vedea pentru prima oară bolnavul în comă ipoglicemică, fără să avem vre-o relație în ce privește antecedentele lui. În acest caz diagnosticul îl vom face mai frecvent cu coma diabetică, hemoragia cerebrală și diferite come toxice.

Aspectul clinic al bolnavilor cu comă diabetică, este diferit de acelora cu comă ipoglicemică. Bolnavii de obicei sunt foarte liniștiți, în rezoluție musculară completă și inconștienți, spre deosebire de cei cu comă ipoglicemică, cari arată o tendință la neliniște și la convulsii. Prezintă tipul de respirație caracteristică pentru această stare: respirația Kussmaul, care este constantă în coma diabetică, întâlnindu-se foarte rar în alte stări comatoase. Bolnavul exală un miros caracteristic de acetonă, fața e palidă, mucoasele și pielea uscate, spre deosebire de cei cu comă ipoglicemică, cari nu exală nici un miros, iar pielea e umedă din cauza transpirațiilor profunde. În comă diabetică reacțiile pupilare sunt normale, iar cele tendinoase ușor diminuate, sau abolite, lipsind semnul lui Babinsky. Pulsul e frecvent 100—160 pe minut și filiform. În urină se constată prezența zahărului și a acetonei în cantități variabile.

Diagnosticul diferențial cu stările comatoase toxice, sau după emoragii cerebrale, se face destul de ușor cu ajutorul simptomatologiei clinice și de laborator.

Cap. IV.

Patogenia sindromului ipoglicemic.

După ce am văzut simptomatologia și diagnosticul stărilor ipoglicemice rămâne să vedem dacă scăderea glicemiei este capabilă să explice accidentele de mai sus sau dacă nu, prin ce mecanism ipoglicemia poate produce aceste fenomene. Aici chestiunea este mai complicată datorită rezultatelor neidentice obținute de diferiți autori. Mulți au căutat să stabilească nivelul glicemic, la care se manifestă primele simptome de ipoglicemie, obținând însă rezultate diferite cu diferențe destul de mari. Astfel *Campbell* și *Flechter* au fixat apariția lor între 0.80 și 0.70 gr. ‰ . După *Boudouin*, *Lewin* și *Azerad* ultimul nivel de apariție a fost stabilit la 0.30 gr. ‰ . Nu există deci un nivel bine stabilit, la care putem spune că apar primele fenomene de ipoglicemie.

Alți autori și-au îndreptat cercetările în direcția stabilirii, cărui nivel de glicemie aparțin diferitele simptome. *Norgaard* și *Thayssen* printr-o serie de ipoglicemii provocate la indivizi normali, au stabilit diferite cifre ca limită de apariție a diferitelor simptome. După ei palpitațiile se observă între 0.78 și 0.40 gr. ‰ , foamea între 0.84 și 0.27 gr. ‰ , oboseala între 0.78 și 0.25 gr. ‰ , iar agitația între 0.58 și 0.38 gr. ‰ . *Seale* *Haris* a semnalat o mare oboseală la 0.67 gr. ‰ , *Weill* *Laudet*, oboseală în membre și foame la 0.48 gr. ‰ . *Depisch* și *Hasenoerhl* foame și transpirații între 0.46 și 0.49 gr. ‰ . *Boudouin*, *Lewin* și *Azerad* cercetând glicemia în comă ipoglicemică au obținut deasemenea cifre diverse. Tot ei au observat scăderi mari de glicemie fără nici un simptom. Deci nici în această privință nu putem stabili cu precizie un nivel glicemic fix caracteristic anumitor simptome.

Tot în cursul ipoglicemiilor provocate s'a observat o neconcordanță în ce privește cantitatea de insulină administrată, timpul de apariție a fenomenelor și aspectul tabloului clinic provocat. Aici amintim lucrările lui *Wegierka*, în ce privește

tratamentul astmului bronșial prin crize de ipoglicemie. El a observat că intensitatea reacției pentru aceeași cantitate de insulină este variabilă de la caz la caz, simptomele fiind mai puțin sau mai mult exprimate. La unii bolnavi transpirația era simptomul predominant, la alții tremurăturile în membre și somnolența, iar la alții tachicardia. La toți însă simptomul comun era foamea. Timpul de apariție a simptomelor era de asemenea variabil. La unii primele simptome au apărut la 30 minute, iar la alții după 1—2 ore, excepțional după 3 ore.

A mai observat că aceiași bolnavi reacționau uneori diferit la aceeași cantitate de insulină provenită din aceeași fiolă. Uneori fenomenele apăreau la scurt interval și erau destul de exprimate, pe când altădată surveniau tardiv sau nu prezentau nici un simptom. Când apăreau simptomele ele erau diferite. Când predomina unul, când altul din simptome. Într'un caz al nostru la o bolnavă cu astm bronșial administrând trei zile consecutiv 40 unit. de insulină subcutanat am reușit să obținem șoc ipoglicemic destul de pronunțat, glicemia scăzând numai până la 1,00 gr. ‰. Tot aici semnalăm cercetările lui *Boudouin*, *Lewin* și *Azerad* în ce privește apariția comei prin injecții de insulină. Ei au observat bolnavi cari și-au pierdut cunoștința numai după doze mari de insulină, pe când alții după doze foarte mici 10—20 unit. insulină. Au mai observat că aceiași bolnavi cari până la un anumit timp suportau destul de bine o anumită cantitate de insulină dintr'odată au făcut fenomene grave ipoglicemice.

În rezumat, nu putem stabili un nivel precis de glicemie care să corespundă la apariția primelor fenomene de ipoglicemie, sau să corespundă la anumite accidente ipoglicemice. Aceasta ne face să ne gândim la un alt mecanism ce contribuie la apariția acestor accidente.

Să vedem atunci care este acel factor, dacă nu scăderea glicemiei, ce produce fenomenele de ipoglicemie. *M. Leod* presupune că excesul de insulină întreține formarea unor substanțe iritative pentru sistemul nervos pe care *Laquer* le numește „substanțe spasmogene“. *Hatori* crede că se produce un element toxic numit „gluozon“. După *Müller* glucoza sub influența insulinei se transformă în metyl-glioxal substanță iritativă a sistemului nervos. *Müller* aseamănă fenomenele de ipoglicemie cu un șoc coloido-clazic. Va să zică s'au consi-

derat aceste fenomene ca o consecință a excesului de insulină în organism. Am văzut însă mai sus, în urma numeroaselor cercetări, că doza de insulină nu corespunde întotdeauna cu tabloul clinic provocat, deoarece s'au semnalat cazuri grave chiar mortale după doze mici de insulină în timp ce alți indivizi au suportat doze mari pe lângă fenomene foarte ușoare. Alți autori, ca *Boudouin*, *Lewin* și *Azerad* le-au atribuit, tulburărilor de metabolism hidrocarbonat, astfel că nivelul zahărului sanghin nu rămâne decât un factor infidel și neconstant. Totuși injecția de glucoză amendează toate fenomenele cece arată că există o lipsă de glucoză în organism. Faptul însă că accidentele ipoglicemice sunt independente de variațiunile glucozei sanghine, s'a ajuns la concluzia că țesuturile, sau o parte din ele ar avea un rol mai însemnat decât sângele, în producerea accidentelor de ipoglicemie. Nu însă toate țesuturile sunt sensibile la un nivel de glucoză scăzut, astfel țesutul epatic, muscular și nervos e mult mai sensibil ca cel conjunctiv. Acești autori prin numeroase experiențe făcute la câini, au ajuns la concluzia că, fenomenele neuro-psihice pot fi consecința tulburărilor de metabolism hidrocarbonat a substanței cerebrale. Unul dintre ei a crezut că acest sindrom e datorit edemului cerebral sau hipertensiunii ventriculare bazându-se pe faptul că în anumite cazuri de ipoglicemie s'a văzut dispariția convulsiunilor sau a comei prin puncția lombară, fără să se modifice glicemia. Până în prezent, această ipoteză n'a putut fi verificată experimental. *Foshay* susține că scăderea zahărului din globulele roșii ar produce fenomenele ipoglicemice. *Tanhäuser* susține că prin lipsa de zahăr în sânge, se produce o deranjare a metabolismului celular, ce întreține formarea de substanțe toxice. *Domeschec*, *Meyerson* și *Stephenson* explică mecanismul de ipoglicemie printr'un defect de consumare a oxigenului în centrul nervos, în urma diminuării glucozei cerebrale, explicându-se astfel edemul autorilor de mai sus. După *Sigwald* prin scăderea glicemiei se produce un dezechilibru osmotic și ca consecință o scădere a clorului în țesuturi, care poate fi cauza fenomenelor nervoase. Aceasta o bazează pe faptul că clorul plasmodic în caz de ipoglicemie crește iar cel globular scade. În rezumat putem spune că, până în prezent nu există o teorie unică și precisă care să explice în întregime mecanismul intim al accidentelor de ipoglicemie.

Cap. V.

Ipoglicemia spontană.

Tabloul clinic al ipoglicemiei spontane constituie azi o entitate clinică bine stabilită în urma cercetărilor tot mai extinse și mai minuțioase a numeroșilor autori.

Existența ei a fost bine cunoscută cu mult înainte de descoperirea insulinei, considerându-se însă ca un sindrom banal, sau ca o pură curiozitate științifică. *Claude Bernard* de exemplu, l'a semnalat după secțiunea măduvei spinale și *Mehring* după injecții cu floridzină. În 1909 *Pargès* într'un caz de boală lui *Adisson* a găsit un nivel glicemic scăzut. În 1910 *Cushing* a semnalat acelaș lucru în tumorile ipofizare. De atunci cadrul ipoglicemiei spontane s'a estins tot mai mult, penetrându-se tot mai mult studiul echilibrului glicemic.

Am văzut când am vorbit despre mecanismul glicoregulator, că dacă unul din acele elemente, cari mențin conținutul în zahăr al sângelui la un nivel normal este turburat, se produce imediat un dezechilibru glicemic însoțit de o simptomatologie bogată și foarte variată.

Stările ipoglicemice sunt sub dependența a trei mecanisme, condiționate de funcțiunea glandelor endocrine:

1. diminuarea funcțiunii glicogenolitice a ficatului;
2. creșterea funcțiunii de glicogeneza a ficatului și a mușchilor și
3. distrucția mărită a idraților de carbon, atât în sânge cât și la periferie.

Complexitatea factorilor ormonali și nervoși, nu permit însă întotdeauna de a stabili cu precizie originea manifestărilor ipoglicemice.

Deosebim ipoglicemii spontane tranzitorii și ipoglicemii spontane cronice. Ele pot fi consecința: turburărilor de schimb a idraților de carbon, stărilor patologice a glandelor cari con-

tribue la menținerea echilibrului glicemic și turburărilor de origină nervoasă și psihică.

TURBURĂRI DE SCHIMB IDROCARBONAT, se produc atunci când scade cantitatea de glucoză introdusă în organism; deci în turburări de alimentație sau prin eliminarea ei anormală a glucozei, sau prin epuizarea rezervelor glicogenice din ficat și mușchiu.

1. **TURBURĂRILE DE ALIMENTAȚIE**, sunt capabile să producă uneori manifestări banale de ipoglicemie, cari de cele mai multe ori sunt tranzitorii, sau alte ori turburări destul de grave. Ele se produc atunci când există o *insuficiență totală a idraților de carbon din alimentație*, cum s'a observat la epileptici după administrarea regimului cetogen, bogat în grăsimi și albumine și lipsit complet de idrați de carbon. (Tabbot, Schow, Martarty, Begtrup, Kosling, Odier, Schoff și Caremus, au găsit în asemenea cazuri valori destul de scăzute între 0,30 și 0,60). Sau se produc atunci când există o *lipsă totală de alimentație* ca în stările de inanție, observate în timp de foamete, la postitorii voluntari, sau la cei în greva foamei, când se produce o epuizare rapidă a rezervelor glicogenice din ficat și mușchiu.

O seamă de accidente post operatorii în multe cazuri sunt legate de turburări ipoglicemice, datorite probabil nealimentării bolnavilor înainte și după operație. Toate aceste fenomene de mai sus sunt imediat ameliorate prin ingestia de glucoză.

S'au mai observat însă ipoglicemii spontane tranzitorii în cursul zilei după o alimentație compusă din toți principii alimentari, cari în loc să fie ameliorate prin ingestia de glucoză, din contră sunt agravate.

Falta și Depisch, au găsit la un bolnav ușoare faze de ipoglicemie, după mâncarea de fructe. *Labbe* o numește această „*ipoglicemie alimentară*“, reușind s'o pue în evidență prin proba de iperglicemie provocată. Vom insista mai pe larg asupra acestei ipoglicemii la capitolul ipoglicemiilor provocate.

Tot de ipoglicemii prin turburări alimentare, sunt responsabile anumite *afecțiuni*, sau *turburări digestive*, prin imposibilitatea de tranzit a alimentelor din stomac în intestin,

sau prin turburări de absorbție a alimentelor, ajunse în intestin. Astfel a găsit *Joslin* în stenoza pilorică o glicemie de 0,50, iar *Haris* în cancer esofagian și piloric o glicemie de 0,75. Diareele rebele sau vărsăturile incoercibile, deasemenea pot întreține fenomene de ipoglicemie. *Aoy Schang, Hsiao-Chten* au observat la un bolnav cu diarei intense, fenomene convulsive, tremurături și desorientare, găsind o glicemie de 0,75. Vărsăturile gravidelor adeseori sunt însoțite de fenomene ipoglicemice. Tot așa vărsăturile ciclice ale copiilor, sunt uneori acompaniate de ipoglicemie, producând mai ales convulsii și somnolență.

2. IPOGLICEMIA PRIN ELIMINAREA ANORMALĂ A IDRĂȚILOR DE CARBON. O eliminare mărită de idrați de carbon s'a văzut în diabetul renal, când se produce o scădere a pragului de eliminare pentru glucoză, sau în alăptare când se scoate prin sugere o cantitate destul de mare de idrați de carbon prin lapte, care știm că este unul din cele mai bogate alimente în acest principiu.

În majoritatea cazurilor diabetul renal rămâne asimptomatic, glicemia scăzând foarte puțin. *Rathery* a găsit într'un asemenea caz o glicemie de 0,75 iar *M. Labbe* de 0,81. Glicozuria deasemenea este scăzută, putând uneori crește destul de mult. Într'un caz a lui *Marche* ea a crescut la 120 gr.

În ce privește lactația, *Stremström* a observat la o femeie, care de câte ori alăpta, o stare generală proastă, care devenea și mai exprimată când se alimenta cu puțini idrați de carbon. Dozându-se glicemia s'a găsit scăzută la 0,40. Injectându-i glucoză, a făcut să dispară oboseala. *Widmark* și *Klerker* deasemenea au arătat în multe cazuri după alăptare, o scădere a glicemiei.

3. IPOGLICEMIA PRIN EPUIZAREA REZERVEI IDROCARBONATE. Știm că glucoza introdusă prin alimentație este depusă sub formă de glicogen ca rezervă în ficat și mușchi, de unde se elimină în mod progresiv și continuu pentru a întreține funcțiunea organismului în repaos și mai ales a mușchilor ce funcționează perpetuu, ca mușchiul cardiac și respirator. Aceste rezerve se pot însă epuiza pentru un moment, ca în efortul muscular, refăcându-se însă imediat ce încetează efortul, sau se pot epuiza complet în mod progresiv.

siv în diferite afecțiuni organice a acestor rezervoare, (ficat și mușchiu) dând naștere la fenomene grave de ipoglicemie.

Efortul fizic a cărui substrat energetic este reprezentat de idrați de carbon, fiind uneori de lungă durată, sau intens, poate epuiza la un moment dat toate rezervele glicogenice, dând astfel naștere la stări de ipoglicemie. În realitate nu se produce o epuizare totală a rezervelor, ci o neputință de a transforma imediat glicogenul în glucoză, după necesitate. Această scădere a zahărului sanghin s'a văzut însă numai după eforturi mari, eforturile mici fiind fără acțiune asupra glicemiei.

O seamă de autori începând cu *Weyland*, au arătat scăderi de glicemie destul de mari în timpul efortului fizic. În 1924 și 1925, *Lewin, Gardon, Dersch, Kohn, Malton* și *Wiheling* au studiat modificările glicemiei la alergătorii ce luau parte la cursa dela Maraton și au observat că după fugă, în multe cazuri glicemia scădea destul de mult, fiind însoțită de fenomenele de ipoglicemie cari de multe ori puneau pe alergători în imposibilitate de a-și mai continua cursa. În urma acestor cercetări, ei au propus ca înaintea cursei să se administreze concurenților un regim bogat în idrați de carbon, iar în timpul cursei, când apăreau primele fenomene de oboseală, să se ia zahăr. Astfel alergătorii au executat cursa în condiții foarte bune cu un câștig însemnat de timp.

În timpul nașterii, din cauza eforturilor de expulzare a fătului, de multe ori s'au văzut fenomene de oboseală intensă, cari sunt datorite fenomenelor de ipoglicemie. Administrarea de zahăr în timpul nașterii a făcut să dispară aceste fenomene; ușurând astfel expulzarea fătului.

Epuizarea rezervelor din ficat. Rolul acestui rezervor se cunoaște de mult timp, *Mann* și *Maghat* scoțând ficatul la câini, aceștia au sucombat în fenomene grave de comă ipoglicemică. Ficatul, rezervorul și generatorul permanent de glucoză, își poate însă diminua acest rol în diferite afecțiuni ale lui. Astfel s'au semnalat de diferiți autori, ipoglicemii în cursul *litezzei biliare* (*Cammidge*) și în *obstrucția coledocului* (*Maranon*). Această ipoglicemie se explică pe bază de insuficiență epatică. *Connot* și *Singer* într'un caz de *ciroză grăsoasă* de natură alcoolică, a găsit o glicemie foarte scăzută. În atro-

fia galbenă acută de natură primitivă a ficatului, *Rabinovici* și *Menlengracht* au semnalat glicemii de 0,46, 0,30 și 0,10. *Blackford* și *Brunson* au observat fenomene ipoglicemice cu o glicemie de 0,27, în cursul unui *icter toxic paraterapeutic*. Deasemenea icterele prîn intoxicație cu fosfor, uneori sunt însoțite de glicemii foarte scăzute. *Tumorile epatice* cu destrucții mari a parenchimului, la cari celulele ce rămân intacte nu mai pot utiliza și depune glicogenul în cantități mari, pot întreține uneori stări de ipoglicemie. *Elliott* într'un caz de *carcinom al ficatului* a găsit o glicemie de 0.14, bolnavul murind prin comă ipoglicemică.

Epuizarea rezervelor din mușchii a fost semnalată de *Mac Eruden* și *Sergent* la un bolnav cu *atrofie musculară* progresivă, care prezenta o stare de adinamie profundă ce a dispărut după injecții de glucoză. Glicemia a jeune la acest bolnav a fost de 0.64, *Rosenow* a găsit deasemenea glicemii scăzute în diferite afecțiuni a mușchilor ca în: *miastenie*, *scleroză laterală amotrofică* și în *distrofia musculară progresivă*.

Ipoglicemii de origine glandulară.

Am văzut atunci când am vorbit despre mecanismul glicoregulator, că prezența în cantitate mai mare, sau din contră, diminuarea, sau lipsa unuia din ormonii ce ajută menținerea glicemiei la un nivel constant se produc turburări destul de grave însoțite de o simptomatologie foarte polimorfă. Ipoglicemiile spontane de natură glandulară se produc: fie prin *iperfuncțiunea sistemului ipoglicemiant*, reprezentat prin pancreasul endocrin sau prin *ipofuncțiunea sistemului iperglicemiant* legat de glanda, supra renală, ipofiză și tiroidă.

IPERFUNCTIUNEA SISTEMULUI IPOGLICEMIANȚ.

IPERINSULINISMUL.

În cursul ultimilor ani s'a descris un nou sindrom endocrinian caracterizat printr'o ipersecreție spontană de insulină, care clinic realizează sindromul de ipoglicemie obținut prin doze mari de insulină. În 1924, *Harris* a observat primul un caz de ipoglicemie spontană pentru care propune numele de „*iperinsulinism*“. După el o serie de autori prin observațiile lor au contribuit la extinderea tot mai mare a acestui sin-

drom. În ce privește simptomatologia lui, debutul de obicei este progresiv, caracterizat numai prin o senzație de oboseală ce ține luni sau ani de zile, după cari se intălează diferite fenomene nervoase și psihice sau adevărate crize epileptiforme: cari de cele mai multe ori ne face să punem un diagnostic greșit. Bolnavul uneori însă observă o oarecare corelație funcțională între crize și alimentație ele nesurvenind decât a jeun, sau în timpul alimentării dispărând la scurt interval după mâncare. Mai observă că atunci când mănâncă la intervale foarte apropiate, ele nu apăreau. Această acțiune a alimentației și mai ales a ingestiei de idrați de carbon asupra crizei, este simptomul esențial al boalei care ne permite diagnosticul diferențial între epilepsie și iperinsulnism.

În ce privește patogenia acestui sindrom este datorit unei iperfuncțiuni a pancreasului endocrin, fie de natură funcțională, când se produce numai o ipersecreție de insulină fără ca să existe vre-o leziune organică la nivelul insulelor lui Langrehan, sau în afecțiuni organice a acestor insule.

TURBURĂRI FUNCȚIONALE ÎN SECREȚIUNEA INTERNĂ A PANCREASULUI. Sunt datorite fie unei iperpancreații primitive când se produce o secreție mai mărită de insulină fără să fie însoțită de alte semne glandulare, sau în disinerгии glandulare când turburările sunt mult mai complexe și corespund la un deranj a întregului mecanism regulator al glicemiei.

Iperpancreatia este responsabilă la un mare număr de ipoglicemii ușoare cari uneori devin destul de neplăcute. *Harris* a observat un astfel de bolnav la care apropierea alimentației era acompaniată de o senzație mare de oboseală, nervozitate, iritabilitate și insomnie. Dozând glicemia a găsit-o scăzută între 0.65 și 0.75. Prescriindu-i o alimentație mai frecventă și bogată în lapte și fructe a reușit să readucă bolnavul la normal. În general acești bolnavi se plâng de o senzație imperioasă de foame cam una oră înainte de mâncare, care se calmează imediat după ce se alimentează. Sunt însă bolnavi cari pot prezenta fenomene mult mai grave, dela turburări nervoase, psihice sau epileptiforme, până la adevărate stări comatoase, ce nu întotdeauna sunt reductibile după simpla alimentație, trebuind să luăm măsuri mult mai energice.

Administrând însă din timp o alimentație bogată în indrați de carbon, de mai multe ori la zi și la intervale foarte scurte, reușim de cele mai multe ori să prevenim turburări grave de ipoglicemie. *Halmann* publică un caz, care după un astfel de regim s'a ameliorat foarte bine, glicemia rămânând la normal. Evoluția fatală a acestor iperpancreații este excepțional de rară. Totuși *Hartmann* a văzut un astfel de caz fatal în cursul unui acces de epilepsie. Aici amintim observația *Dr. Gavrilă* la consultațiile Clinicei Medicale.

Este vorba de un individ de 42 ani funcționar care de $1\frac{1}{2}$ an prezintă următoarele acuze: de multe ori în timpul zilei prezintă o senzație de gol în stomac și o foame puternică, acompaniate de o transpirație profundă, de o stare de epuizare, de sfârșeală încât e nevoit să-și întrerupă lucrul de birou și să se alungească pe o canapea. Aceste fenomene le prezenta mai ales la amiazi și în spre seară înainte de mâncare, repetându-se câteodată consecutiv câteva zile, și altă dată, odată la una două săptămâni. Bolnavul povestește că a observat însă un fapt curios, atunci când lua ceva alimente la începutul fenomenelor, ele se opresc sau sunt mai atenuate.

La examenul obiectiv al acestui bolnav, nu se constată nimic deosebit. Examenul urinei, nu arată nimic patologic. Glicemia luată pe nemâncate este de 100 mmgr. %.

În fața acestor acuze ale bolnavului, ne gândim la posibilitatea unor fenomene ipoglicemice spontane și îi recomandăm să se prezinte la Clinică odată într'un plin acces. Într'adevăr reușim să examinăm bolnavul într'un astfel de acces, când se constată toate simptomele descrise de bolnav anterior. Dozând glicemia în acest moment, ea este de 70 mgr. % deci o ipoglicemie evidentă. Se confirmă deci că în cazul de față e vorba de un bolnav cu fenomene de ipoglicemie spontană, produse probabil printr'un iperinsulinism funcțional. Tratamentul prescris încă a confirmat acest lucru, fiindcă administrându-i-se un regim bogat în idrați de carbon, luat mai des și fracționat, plus mici doze de eferit pe cale bucală, bolnavul se simte destul de bine, accesele ne mai repetându-se decât excepțional și atunci într'o măsură foarte minimă.

In disinergia pluriglandulară unde este atins simultan, atât pancreasul, a cărui funcțiune este exagerată, cât și glandele suprarenale, ipofiza și tiroida cari prezintă un deficit în

secreția lor, diagnosticul va fi mai dificil. În 1925, *Gougerot și Peyre* au descris un sindrom sub numele de ipoepinefrie, sau disinsulinism caracterizat prin insuficiența secreției de adrenalină și exagerarea secreției de insulină. Bolnavii ce prezentau acest sindrom se plâneau de oboseală înainte de mâncare, vertigii, erau astenici, ipotensivi și aveau o glicemie foarte scăzută. Injectându-le glucoză, fenomenele dispăreau. Acelaș lucru l'a observat și *Stenström*, care însă după administrarea unei alimentații fracționate, a reușit să obțină ameliorare. În două cazuri a lui, *Odin* și *Stenström* de sindrom, tiro-ipo-fizo-ovarian, a găsit deasemenea o glicemie foarte scăzută. Anomalo patologic la acești bolnavi s'a pus în evidență o atrofie scleroasă a glandelor suprarenale, a tiroidei și a ovarelor, iar pancreasul era mărit și cu insulele lui Langerhans ipertrofiate.

AFEȚIUNI ORGANICE ALE PANCREASULUI. Iperinsulinismul poate fi consecința și a afecțiunilor organice ale pancreasului ca ipetrofia insulelor lui Langerhans, sau în tumorile acestora.

1. *Iperplaziile simple ale pancreasului*, niciodată nu le putem pune în evidență în viață, ci numai anatomopatologic, deși sunt poate destul de frecvente, — *Phillips* într'un astfel de caz, pe care îl suspecta de tumoră a pancreasului, anatomopatologic a constatat un pancreas care avea insulele de dimensiuni duble de normal, fără ca să găsească nimic tumoral.

2. *Tumorile benigne ale pancreasului*, între cari numărăm numai *adenomul* ce este o tumoră destul de rară la acest nivel interesând mai ales celulele β ale insulelor lui Langerhans. Acest adenom de obicei întreține o iperfuncțiune glandulară asemănătoare adenomelor tiroidiene sau ipofizare. Mecanismul de acțiune a acestor tumori este destul de greu de interpretat. Probabil că celulele adenomatoase secretă un ormon anormal, asemănător adenomului toxic tiroidian, care deranjează mecanismul regulator al glicemiei. Primul caz de adenom al insulelor lui Langerhans ce a produs ipoglicemie a fost descris de *Mac Clenohan și Norris* care însă a fost descoperit numai la autopsie. Bolnavul lor prezenta crize convulsive subintrante, cu o glicemie de 0,42, până la 0,38, ce a dus la comă urmată de moarte. Mai târziu *Carr Parker, Grave*,

Fischer și Larunare au observat un caz similar, pe care au reușit să-l vindece prin operație. Era vorba de un bolnav ce mult timp a fost considerat de epileptic. Dozându-i-se glicemia s'a găsit de 0,44. Intervenindu-se, se găsește în pancreas o mică tumoră, ușor de enucleat care istologic a arătat un adenom al celulelor β a insulelor. După intervenție glicemia a revenit la 1,07, bolnavul vindecându-se complet. *Wamach, Gnagi și Grachmann* au observat deasemenea un bolnav cu ipoglicemie spontană, la care intervenția a descoperit un adenom al insulelor pancreasului, după extirparea căruia bolnavul s'a vindecat.

3. *Carcinomul insulelor lui Langerhans*. În general această tumoră produce o scădere a secrețiunii interne și externe a pancreasului însoțită mai des de iperglicemie. Totuși *Wilder, Allan, Power și Robertson* au publicat un caz cu carcinom a insulelor lui Langerhans, însoțit de un sindrom de iperinsulinism. Atât operația, cât și mai târziu autopsia au descoperit un carcinom a insulelor cu metastaze în ficat, conținând atât în tumora primitivă, cât și în cea metastatică, cantități mari de insulină. Al doilea caz asemănător îl publică un an mai târziu *Halliner și Murphy* și după aceia *Howland Campbell-Malhy și Robinson*.

IPOFUNCTIUNEA SISTEMULUI IPERGLICEMIANȚ

Toate scăderile în secrețiunea internă, a glandelor antagoniste insulinei, pot întreține sindromul de iperinsulinism. Aceasta e realizată prin insuficiența suprarenală, ipofizară și tiroidiană.

INSUFICIENȚA GLANDELOR SUPRARENALE. Am amintit la capitolul glicoregulator, o serie de experiențe a diferiților autori, ce arată importanța glandelor suprarenale în menținerea glicemiei la un nivel constant și consecințele grave ce le produc atunci când sunt extirpate. Ipoglicemii în urma insuficienței suprarenale, s'au observat în: insuficiența suprarenală acută și cronică, în boala lui Addison și în carcinomul glandelor suprarenale.

În insuficiențele acute și cronice, fie de origină primitivă sau secundare diferitelor afecțiuni generale, sau infecțioase, sau în urma intoxicațiilor acute, cari toate întrețin o insufi-

ciență a acestor glande, destul de frecvente, se constată ipoglicemii.

Intr'un caz de insuficiență suprarenală cronică de origine primară, *Rosenof* a găsit cifre de glicemie foarte scăzute între 0,78—0,97.

În cursul difteriei maligne *Lereboullet Marie și Leprat* au găsit deasemenea scăderi de glicemie până la 0,45. Același lucru l'au semnalat și în formele grave de scarlatină și rușoală. *Flechter și Campbell* într'un caz de broncho pneumonie, a găsit o glicemie de 0,25. *Greenwald și Eliasberg* într'un caz de arsură foarte extinsă au găsit o lipsă totală de zahăr în sânge. Tot într'un astfel de caz glicemia a fost de 0,30. Ei atribuie chiar șocul inițial ce se produce în arsurile întiuse, fenomenelor de ipoglicemie, în urma insuficienței suprarenale.

În boala lui *Adisson*, care este o insuficiență suprarenală cu melanodermie mulți autori între cari *Rosenow, Achard, și Thiers, Porges, Bernstein, Bang, Wadi și Labbé* au găsit glicemii foarte scăzute.

Intr'un caz de boala lui *Addison* observat de *Dr. Gavrilă* în Clinica Medicală, cu toate că bolnavul prezenta fenomene grave de insuficiență suprarenală, glicemia a jeun a fost: de 120 gr. ‰, proba de iperglicemie provocată a fost următoarea:

Glicemia a jeune 1,20 gr. ‰

Glicemia la 1 oră după 50 gr. glucoză 1,50 gr. ‰

Glicemia la 2 ore după 50 gr. glucoză 1,20 gr. ‰

Carcinomul glandei suprarenale, tumoră malignă destul de rară, normal nu este însoțită de turburări ipoglicemice. *Andeson* într'un caz de ipoglicemie gravă urmată de moarte la autopsie a constatat un cancer a substanței cordicale a glandei suprarenale.

IPOGLICEMIA ÎN CURSUL INSUFICIENȚEI IPOFIZARE.

O serie de experiențe a lui *Houssing, Brossoli, Evans și Simpson* au căutat la câini rolul important pe care-l joacă lobul anterior al ipofizei în menținerea echilibrului glicemic. Sindromul de acromegalie, în patogenia căruia găsim o iperfuncțiune a lobului anterior, mai des este însoțită de glicozurie și iperglicemie. Totuși *Cushing* într'un caz de gigantism ce prezenta o tumoră ipofizară, a constatat fenomene de ipoglicemie. Tot la un astfel de bolnav cu gigantism constată o tole-

nanță mărită față de idrați de carbon, prezentând o glicemie foarte scăzută. Injecția de extract ipofizar anterior a făcut să dispară fenomenele ipoglicemice, readucând glicemia la normal. În 1930 *Wilder* descrie „ipoglicemia spontană ipofizară“ observată la 2 bolnave ce prezentau fenomene de deficit ipofizar. După aceia *Sendrail* observă o serie de bolnave cu sindrom adipozo-genital cari toți prezentau un nivel glicemic foarte scăzut. Tot el a arătat în mai multe cazuri de sindrom ipofizo-tuberian, existența unei sensibilități, față de insulină. Cu cantități foarte mici de insulină a reușit să producă fenomene grave de ipoglicemie. Aceasta dovedește că lobul anterior al ipofiziei secretă un ormon antagonist insulinei, a cărui absență, sau insuficiență favorizează apariția stărilor ipoglicemice.

În general putem spune că hiperfuncțiunea celulelor cromafobe din lobul anterior ipofizar, mai des de natură tumorală care corespunde unei insuficiențe ipofizare (sindrom adipozo-genital) este foarte des însoțit de ipoglicemie, iar tumorile celulelor cromafile ce denotă o hiperfuncție ipofizară (acromegalia), sunt însoțite de hiperfuncție.

IPOGLICEMIA ÎN CURSUL INSUFICIENȚEI TIROIDIENE. În cursul maladiei lui *Basedow* s'a observat o accentuare a probei de hiperfuncție provocată, ceiace denotă o turburare în metabolismul idraților de carbon. De multe ori s'a văzut prezența diabetului în astfel de cazuri, *Sigwald* însă în două cazuri de boala lui *Basedow*, cu metabolism bazal mărit, a găsit glicemii de 0,75 și 0,65, cu ușoare fenomene de ipoglicemie. În mixedem, care este o consecință a ipofuncțiunii glandei tiroide s'au observat o toleranță mărită, față de idrați de carbon și o diminuare a zahărului din sânge. *Holmann* după tiroidectomie la un bolnav cu *basedow* a semnalat fenomene de ipoglicemie. Într'un caz de mixedem cu fenomene evidente *Dr. Gavrilă* a găsit o glicemie de 1,10 gr. ‰.

Iboglicemii de origine nervoasă.

Cunoaștem rolul destul de însemnat pe care-l joacă sistemul nervos în menținerea echilibrului glicemic. Excluzând manifestările glandulare, ipoglicemia în afecțiunile nervoase propriu zise sunt destul de rare. În cursul epilepsiei s'a con-

statat adeseori ipoglicemii cari uneori au fost ameliorate prin injecții de glucoză. Uneori însă crizele n'au putut fi ameliorate prin ingestia de zahăr, deși bolnavii prezentau un nivel glicemic foarte scăzut. Important e, să nu confundăm bolnavii cu iperinsulinism cari prezintă convulsii epileptiforme, cu epilepsia. *Holstrom* a constatat că glicemia la epileptici este variabilă și anume în intervalele fără crize; ea e normală, iar în timpul crizelor scade brusc. El crede că aceasta e datorită influenței pe care o are criza asupra sistemului nervos vegetativ. *Retinger* într'un caz de epilepsie a găsit o glicemie de 0,50. În cursul bolilor mintale deasemenea s'a observat uneori ipoglicemii. *Labin* cercetând glicemia spontană la 157 indivizi psihici și cu boli nervoase, a găsit ipoglicemie la un bolnav cu manie, la doi cu melancolie, la opt cu demență precoce și la șapte cu schizofrenie. *Targowla*, *Lamache* și *Medakovitch* într'un caz de demență precoce a găsit o glicemie de 0,66 și o glicorahie. Tot ei într'o psihoză *Korsakow* au găsit o glicemie de 0,60. În diferite cazuri de afecțiuni mezocefalice iarăși s'a observat o tendință la ipoglicemie. *Oppenheimer* într'un caz de sindrom post-encefalic a constatat o scădere a glicemiei după administrarea de glucoză. Într'un caz de emoragie meningeală și subarahnoidiană s'a constatat o scădere a zahărului sanghin și fenomene de ipoglicemie. Mai des se observă ipoglicemii în dezechilibrul vago-simpatic. În general vagotoniile sunt însoțite de un nivel de zahăr scăzut.

Ipoglicemii rare.

În cursul infecțiilor cu tripanosoma brucei *Dubois* a pus în evidență ipoglicemii, cari au fost confirmate experimental de *Schern*. *Goldenberg* a observat stări ipoglicemice la doi bolnavi cu endocardită lentă. În două cazuri de parotidită acută *Mironescu*, *Vicolicescu* și *Dima* au constatat ipoglicemii. *Iansen* la 20 bolnavi cu edeme mari a găsit glicemii între 0,30 și 0,70.

Cap. VI.

Ipoglicemia provocată.

Stările de ipoglicemie pe care le-am văzut în capitolul anterior, au ca substrat o turburare în echilibrul glicemic, fie de natură funcțională, fie organică. Aici vom discuta stările ipoglicemice provocate, fără existența vre-unui deranj în echilibrul glicemic, fie prin administrarea de insulină, fie prin diferite substanțe cu acțiune asupra secrețiunii de insulină, pe care o ajută în acțiunea sa, cu acțiune directă asupra glicemiei. Dintre acestea din urmă vom aminti deocamdată numai acțiunea glucozei care am văzut că în multe cazuri în loc să amelioreze stările de ipoglicemie, din contră le agravează.

IPOGLICEMIA PROVOCATĂ PRIN GLUCOZĂ.

Stările ipoglicemice asupra cărora vom insista, *Labbé* le numește „ipoglicemii alimentare“, pe care a reușit să le pună în evidență prin proba de iperglicemie provocată. Această probă reconizată prima dată de *Boudouin și Gilbert*, iar mai târziu de *Labbé și Nepveux*, ne permite aprecierea turburărilor de echilibru hidrocarbonat, de unde s'a mai dat și numele de „test al toleranței față de zahăr“. O folosim de obicei în descoperirea stărilor latente de diabet, sau a turburărilor în funcțiunea glicogenică a ficatului.

Tehnica acestei probe constă în următoarele: după ce am dozat pe nemâncate glicemia, administrăm bucal 50 gr. glucoză pură anhidră, dizolvată în 200 cmc. apă. După consumarea glucozei, determinăm glicemia timp de 3 ore, la intervale tot de 1/2 oră. Dacă vom practica această probă la indivizi bolnavi și la normali, vom observa în regulă generală întâi o creștere a glicemiei, care după aceea scade, revenind la normal, după aproximativ 2 ore. Această fază se numește fază

de iperglicemie. Importanța și durata ei, depinde de boala pe care o prezintă bolnavul. Nu vom insista prea mult asupra acestei faze deoarece nu este cazul. În general putem spune că această fază se produce mult mai repede, este mai accentuată și de o durată mai lungă, în toate afecțiunile ce turbură funcțiunea glicogenică a ficatului.

Labbe a observat că mulți indivizi la câteva minute după ingestia de glucoză, sau tardiv, după 3 ore, prezentau fenomene de oboseală intensă, transpirații, palpitații etc. cari după un scurt timp dispăreau dela sine. Dozând glicemia la acești indivizi, la câteva minute după administrarea glucozei și dela 3—5 ore, a reușit să pue în evidență o fază de ipoglicemie precoce și una tardivă față de faza de iperglicemie.

El le numește, faza de ipoglicemie alimentară precoce sau preiperglicemică și cealaltă fază de ipoglicemie alimentară tardivă sau post iperglicemică. În mod normal și una și altă sunt foarte discrete, fără să se prezinte vreo manifestare clinică. În stări patologice, ele pot fi pronunțate încât să se traducă prin turburări, cari uneori sunt destul de penibile. Labbé executând această probă la 100 indivizi, normali și bolnavi, a reușit să stabilească anumite principii.

1. Ipoglicemia alimentară tardivă, este un fenomen constant observat atât în stare normală cât și patologică, apariția ei depinzând de durata fazei de iperglicemie. La indivizi normali, apare după 2 ore, în stări ipoglicemice dela 2—3 ore, iar la diabetici până la cinci sau șase ore. Scăderea ipoglicemiei tardive este de amplitudine mică, 10—25 ctg. de glucoză, rămânând însă superioară limitei superioare a glicemiei, considerate ca normal.

2. Ipoglicemia alimentară precoce, nu este un fenomen constant, este însă destul de frecventă, putând uneori ajunge valori foarte scăzute.

În ce privește mecanismul acestor ipoglicemii alimentare, el e încă destul de obscur. Zunz și La Barré în mod experimental au dovedit că ipoglicemia tardivă nu se produce după secrețiunea nervului vag; ceea ce dovedește că e sub dependența unui centru nervos. Iperglicemia anterioară ei, produce probabil o excitație a centrilor nervoși superiori, cari pe calea vagului comandă o creștere a secrețiunii de insulină, ce la rândul ei diminuează glucoza din sânge. Deci faza ipoglicemiei

tardive, depinde în mod direct de faza de iperglicemie, fiind însă sub dependența unui centru superior.

Explicarea ipoglicemiei precoce, a rămas încă o chestiune necomplet rezolvată, deoarece până în prezent, a fost trecută cu vederea. Faptul că apare la interval de câteva minute dela ingestia de glucoză, ne face să credem că e datorită unei ipersecreții reflexe de insulină, în urma pasajului de glucoză prin duoden, întrecând astfel timpul de pătrundere a glucozei în vena portă. Glucoza ingerată, ajunsă în vena portă, mărește zahărul sanghin, acoperind astfel faza de ipoglicemie. Am putea zice, că se produce o secreție insulinică de întrecere. Am menționat mai sus, că această fază precoce, uneori poate să ia proporții destul de mari, fiind însoțită de manifestări clinice foarte exprimate.

În explicarea cauzei care produce aceste scăderi mari de glicemie, putem încrimina două ipoteze: *Carriere și Ginste* într'un studiu asupra „sindromului vago-simpatic și echilibrul glicemic“, au arătat prezența constantă și totdeauna exprimată a fazei de ipoglicemie, la indivizi vagotonici. *Labbe* însă a dovedit că această fază persistă uneori și după paralizarea completă a vagului. Nu putem explica deci în întregime aceste fenomene prin vagotonie.

Rămâne în cazul acesta să admitem a doua ipoteză și a nume, existența unei iperfuncțiuni a pancreasului fie de natură funcțională sau organică. Aceste turburări ale pancreasului le-am văzut când am vorbit despre ipoglicemiile spontane.

IPOGLICEMIA PRŪVOCATĂ PRIN INSULINĂ.

Ipoglicemia prin insulină poate fi, accidentală și provocată. Odată cu întrebuințarea insulino-terapiei în diabet, și-a făcut apariția ca accident medicamentos în tratamentul diabetului, accidentele ipoglicemice. Mai frecvent sunt expuși la aceste accidente, acei diabetici cari primesc doze mari de insulină. În general putem spune, că aceste accidente se observă mai ales printr'o tehnică rea de administrare, doze prea mari prea apropiate, sau rău adaptate regimului. Ele pot însă surveni nu numai la diabetici ci și la alți bolnavi, ca de exemplu: în cursul tratamentului cu insulină a gravidelor cu vărsături incoercibile, sau la indivizi după un efort muscular, sau în cursul unui tratament de reconfortare, etc.

S'a observat însă un lucru curios; nu toți indivizii reacționează la fel după insulină, unii suportă doze mari de insulină, fără să prezinte nici un simptom, pe când alții la doze foarte mici, fac reacții accentuate. Aceasta a făcut să se suspecteze existența unei sensibilități și a unei rezistențe față de insulină. Inspirat din aceste fapte *Sendrail* a reușit să realizeze o metodă de ipoglicemie provocată prin insulină, ce să ne permită descoperirea acestor stări. El mai numește această metodă „test de toleranță față de insulină”. Technica acestei metode constă în următoarele : se administrează pe nemâncate și în afară de orice efort, insulina pe cale intramusculară în cantitate de 1/2, unitate pe kr. greutate, dozând după aceea glicemia din 1/2 în 1/2 de oră, timp de 4—5 ore. La indivizi sănătoși se constată următoarea reacție: în prima 1/2 de oră după injecția de insulină, glicemia scade la un nivel variabil constituind astfel *faza de ipoglicemie precoce*. Scăderea glicemiei în stare normală e de 0,18 până la 0,33 gr. ‰, menținându-se astfel scăzută cam 1/2 oră, după care în mod progresiv și lent, revine la nivelul inițial formând un triunghi asemănător cu cel al iperglicemiei provocate fiind însă mult mai optuz. Durata totală a ipoglicemiei de când scade și până revine e de aproximativ trei ore după care poate fi urmată de o ușoară *fază de iperglicemie tardivă*. După aspectul curbei de ipoglicemie, *Sendrail* împarte indivizii în două mari grupe: acei cu stări sensibile față de insulină, unde ipoglicemia atinge valori peste 0,33 gr. ‰, și cei cu toleranță mare față de insulină, la cari glicemia scade puțin sau aproape de loc. Să vedem în primul rând cari sunt acele stări ce provoacă sensibilitate față de insulină. În general putem spune că se constată sensibilitate în diferite afecțiuni glandulare și în dezechilibrul vago-sîmpatic.

În unele boli infecțioase (difterie malignă) ce întretin un oarecare grad de *insuficiență suprarenală* s'a văzut o fază de ipoglicemie provocată, foarte exprimată. Putem chiar întrebuița această probă ca element de prognostic prevăzând apropierea colapsului. Acelaș lucru s'a observat și în tuberculoza pulmonară. E chiar o mare greșală, azi să administrăm insulină tuberculoșilor deoarece le putem compromite și mai mult starea în care se află. *Lundberg* explică acest fapt prin formarea la nivelul țesuturilor cazeoase, a unei substanțe

depressive a glicemiei, numită, para insulină. *Maranon* făcând această probă la doi bolnavi cu boala lui Adisson, unul după 5 unit. de insulină a murit, iar celalalt după 10 unit. a făcut fenomene grave de ipoglicemie. În *sindromele tiroidiene* existența sensibilității față de insulină e foarte frecventă. *Sendrail* afirmă că bolnavii cu ipertiroidism prezintă o iperglicemie. Ambele grupe însă prezintă o sensibilitate față de insulină, care e mai mare în adenomul toxic decât în Basedow. *Sindromele ipofizotuberiene* se acompaniază de asemenea de o sensibilitate mare față de insulină. *Sendrail și Labbé* au dovedit aceasta prin proba ipoglicemiei provocate în cazuri de diabet insipid și la adipozo-genitali. *Turburările epatice* sunt deasemeni favorizate de reacțiunile de ipoglicemie. *Obezitatea* se acompaniază de o ipersensibilitate moderată față de insulină. *Sendrail, Labbe, Escalier și Uhry* executând această probă la *diabetici* au constatat, că alura generală a acestei curbe este asemănătoare cu cea observată la indivizi sănătoși cu următoarele schimbări: linia descendentă a ipoglicemiei nu este regulată ca la indivizii sănătoși, ci prezintă mici ascensiuni de iperglicemie ce realizează o linie în zig-zag. Durata de cădere a glicemiei e mult mai lungă la diabetici decât la sănătoși. Se produce între 15—60 minute. Scăderea glicemiei depinde de nivelul glicemiei inițiale. Va fi cu atât mai mare cu cât glicemia inițială e mai ridicată. Urmează apoi linia ascendentă care este regulată. Această curbă cu neregularități pe care *Sendrail* o mai numește „aritmie ipoglicemică” traduce o turburare în metabolismul idraților de carbon.

Importanța acestei metode în diabet o vedem mai ales în acele cazuri cari ce nu sunt de origină pancreatică. Știm că există diabetul de natură pancreatică, secundar unui deficit al insulelor lui Langerhans și diabeturi prin inactivarea secrețiunii pancreatice de către factori antagoniști, mai ales fermentul proteolitic de origină digestivă, (diabet prin neutralizarea insulinei). În cursul acestui diabet prin neutralizare, administrarea de insulină readuce imediat iperglicemia rebelă la un nivel normal. Mai nou *Salen și Myren* au precizat întrebuințarea insulinei ca diagnostic diferențial al glicozuriei pancreatice și a celei nepancreatice.

Cap. VII.

Tratamentul stărilor ipoglicemice.

Tratamentul stărilor ipoglicemice îl împărțim: într'un tratament al accidentelor de ipoglicemie, ce survin după administrarea insulinei și în tratamentul ipoglicemiilor spontane.

TRATAMENTUL ACCIDENTELOR DE IPOGLICEMIE. Aceste accidente le întâlnim la diabetici și la nediabetici, după administrarea greșită a insulinei. În aceste cazuri e important să readucem la normal glicemia, fie prin administrarea de substanțe de lipsa cărora suferă organismul, deci de administrarea idraților de carbon, sau prin introducerea unui ormon antagonist ce să neutralizeze efectul insulinei. Idrații de carbon îi administrăm de obicei sub formă de glucoză, care acționează mult mai rapid ca ceilalți idrați de carbon. O administrăm fie per os sub formă de siropuri, sub formă de clisme, sau în injecții în soluție ipertonică dela 20—40%. Forma de administrare depinde de gravitatea accidentului ipoglicemic. În cazuri ușoare e de ajuns să dăm un pahar de apă zaharată, pentru ca bolnavul să se simtă imediat restabilit. Unde nu vom reuși să obținem rezultate, administrăm glucoza în injecții subcutanate sub formă de ser izotonic glucozat, 40%, sau sub formă de ser ipotonic 20—40% în injecții intravenoase. Mai bine e să administrăm glucoza intravenos, nefiind necesar de o cantitate prea mare. Într'un caz grav *Immermann* a readus un bolnav din comă ipoglicemică aproape de stare muribundă, prin injecții de glucoză 10. cmc. 20%, intracardiac.

La tratamentul prin substanțe ce neutralizează insulina amințim adrenalina, care știm că este un ormon antagonist al insulinei. O întrebuițăm în cazuri grave, unde însă există destule rezerve de glicogen în organism. De obicei administrăm un mgr. adrenalină subcutanat sau excepțional intravenos. *Popper* și *Iohanda* a obținut ameliorări și după injecții de cofeină, în cazuri de accidente ipoglicemice.

TRATAMENTUL IPOGLICEMIEI SPONTANE, îl împărțim într'un tratament preventiv și curativ:

a) *Tratamentul preventiv.* Bolnavilor cari prezintă crize permanente de ipoglicemie pentru a evita apariția crizelor mari, le recomandăm un regim bogat în idrați de carbon, alimentându-se des și

la intervale scurte. Le mai atragem atenția să poarte în permanență la ei bucățele de zahăr, pe cari să le ia atunci când încep să se simtă rău.

Putem să mai administrăm injecții de adrenalină în doze mici, sau sub formă de extrat suprarenal.

Tratamentul curativ, îl rezumăm la un tratament etiologic, care poate fi conservator sau chirurgical. Tratamentul conservator îl aplicăm în cazurile în care avem siguranța existenței unei tumori maligne a pancreasului. În acest caz tratamentul constă dintr'un regim bogat în idrați de carbon și injecții cu doze mari de glucoză.

Tratamentul chirurgical, îl aplicăm în tumorile benigne ale pancreasului, cari sunt ușor extirpabile. Am amintit la capitolul glicemiilor spontane, câțiva autori cari au obținut rezultate bune în astfel de cazuri.

În concluzie putem spune că nu posedăm încă de mijloace terapeutice sigure pentru combaterea stărilor ipoglicemice.



Cap. VIII.

Cercetări personale.

În serviciul Clinicii Medicale, am executat proba de iperglicemie provocată la 20 de bolnavi și proba de ipoglicemie provocată la 10 bolnavi în majoritate cu afecțiuni abdominale.

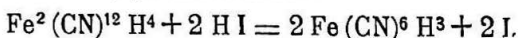
IPERGLICEMIA PROVOCATĂ. Technica acestei probe constă în următoarele: după ce am dozat glicemia, dimineața pe nemâncate, am administrat pe cale bucală 50 gr. glucoză dizolvată în 200 gr. apă, dozând după aceea glicemia în primele 15 minute, tot la 5 minute și după aceea tot la 1/2 oră, timp de 4 ore, maximum 5 ore, observând în același timp fenomenele pe cari le prezenta bolnavul.

IPOGLICEMIA PROVOCATĂ. Am executat-o tot înainte de masă pe nemâncate și în repaos absolut. După ce am dozat glicemia a jeun, am administrat sub formă de injecție subcutanată, 30 unități insulină, dozând după aceea glicemia tot la 1/2 oră, timp de 4—5 ore, observând fenomenele pe cari le prezenta bolnavul.

Pentru dozarea zahărului sanghin am întrebuițat „Micro-metoda titrimetrică a lui Hagedorn și Jensen”. Sângele pentru ambele probe l'am recoltat din pulpa degetului, cu ajutorul unei micropipete de 0,1 cc.

MICRODOZAREA TITRIMETRICĂ HAGEDORN JENSEN.

Principiul acestei dozări constă în următoarele: Adăugăm la o soluție de fericianură, acid iodhidric, sub formă de iodură în prezența unui acid. Fericianura se reduce în fericianură, care la rândul ei pune în libertate iodul, pe care-l dozăm.



Pentru a evita reversibilitatea reacției adăugăm la acidul Ferrocianic săruri de zinc, sub formă de sulfat de zinc.

Metoda constă din 4 timpi.

I. *Desalbuminarea.* Introducem într'un tub de aproximativ 15 cmc.

1 cmc. de soluție $\frac{n}{10}$ de Na OH,

5 cmc. soluție sulfat de zinc 0,45%,

0,1 cmc. sânge luat cu micropipeta pe care o spălăm de mai multe ori.

Punem totul la baie marină timp de 5 minute, răcim și filtrăm printr'un filtru de hârtie, filtratul fiind recoltat în niște pahărele de 90 mm. Spălăm fiecare tub și filtru cu câte 3 cmc. apă distilată.

II. Reducerea. Adăugăm la filtratul total.

2 cmc. din soluția [Fericianură de potasiu pură 1,65 gr.
Carbonat de sodiu pur . . 10,6 gr.
Apă . . . Q. S. P. . . . 1000 cmc.

Punem totul la baie marină timp de 15 minute și răcim.

III. Dozarea fericianurei restante. Adăugăm din următoarele 2 sol.

3 cmc. din soluția [Iodură de potasiu 5 gr.
Sulfat de zinc . 10 gr.
Clorură de sodiu 50 gr.
și apă Q. S. P. 200 gr.

Deoarece iodul se disociază repede îl adăugăm în momentul întrebuirii.

2 cmc. din soluția [Acid acetic cristalizat 3 cmc.
Apă . . . Q. S. P. . 100 emc.

Iodul degajat de fericianura restantă îl punem în evidență prin adăugarea de 2—3 picături, din o soluție de amidon 1/200 și-l dozăm cu iposulfid de sodiu N/200, cu ajutorul unei microbiurete.

IV. Călirea, se face de pe tabela de mai jos care exprimă glucoza în gr. %, și anume: vedem ce număr corespunde la cantitatea cmc. iposulfid de sodiu N/200 întrebuită.

Pentru exactitatea rezultatului paralel cu fiecare probă am executat o probă etalon, al cărei rezultat l'am scăzut din fiecare probă.

I P O S U L F I T N/200.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
cmc.										
	gr. glucoză ‰									
0,0	3,85	3,82	3,79	3,76	3,73	3,70	3,67	3,64	3,61	3,58
0,1	3,55	3,52	3,50	3,48	3,45	3,43	3,41	3,38	3,36	3,33
0,2	3,31	3,29	3,27	3,25	3,23	3,21	3,18	3,16	3,14	3,12
0,3	3,10	3,08	3,06	3,04	3,02	3,00	2,98	2,96	2,94	2,92
0,4	2,90	2,88	2,86	2,84	2,82	2,89	2,78	2,76	2,74	2,72
0,5	2,70	2,68	2,66	2,64	2,62	2,60	2,59	2,57	2,55	2,52
0,6	2,51	2,49	2,47	2,45	2,43	2,41	2,40	2,38	2,36	2,34
0,7	2,32	3,30	2,28	2,26	2,24	3,22	2,21	2,19	2,17	2,15
0,8	2,13	2,11	2,09	2,08	2,06	2,04	2,02	2,00	1,99	1,97
0,9	1,95	1,93	1,91	1,90	1,88	1,86	1,84	1,82	1,81	1,79
1,0	1,77	1,75	1,73	1,72	1,70	1,68	1,66	1,64	1,63	1,61
1,1	1,59	1,57	1,55	1,54	1,52	1,50	1,48	1,46	1,45	1,43
1,2	1,41	1,39	1,38	1,36	1,34	1,32	1,31	1,29	1,27	1,25
1,3	1,24	1,22	1,20	1,19	1,17	1,15	1,13	1,11	1,10	1,08
1,4	1,06	1,04	1,02	1,01	0,99	0,97	0,95	0,93	0,92	0,90
1,5	0,88	0,86	0,84	0,83	0,81	0,79	0,77	0,75	0,74	0,72
1,6	0,70	0,68	0,66	0,65	0,63	0,61	0,59	0,57	0,56	0,54
1,7	0,52	0,50	0,48	0,47	0,45	0,43	0,41	0,39	0,38	0,36
1,8	0,34	0,32	0,31	0,29	0,27	0,25	0,24	0,22	0,20	0,19
1,9	0,17	0,15	0,14	0,12	0,10	0,08	0,07	0,05	0,03	0,02

Iperglicemia provocată

gr. glucoză la 1000 cc. sânge

Nr. crt.	Numele	Diagnostic	à jeun	5'	10'	15'	1/2 ^h	1 ^h	1 1/2 ^h	2 ^h	2 1/2 ^h	3 ^h	3 1/2 ^h	4 ^h	4 1/2 ^h	Reacția hiperglicemie	Ipoglicemia precoce	Ipoglicemia tardivă	Observațiuni
1	T.M. 30 ani	Icter mecanic	0,97	0,97	0,92	1,00	1,30	1,47	1,33	1,36	1,36	1,20	—	1,06	—	0,55	0,05	—	După glucoză ameteți, cefalee.
2	T.A. 41 ani	Ulcer duodenal	0,97	0,76	0,92	1,05	1,20	1,17	1,08	0,94	0,95	0,84	0,90	—	—	0,23	0,21	0,12	După gluc. val de căld. în față, transp.
3	T.C. 32 ani	Ulcer duodenal	1,07	1,07	0,94	0,93	1,26	1,34	1,26	0,91	0,75	0,78	0,63	0,85	1,07	0,27	0,14	0,40	Între 2-2 1/2 oră foame intensă, transp.
4	G.I. 28 ani	Ulcer penetrant pe mica curb.	0,78	0,91	1,06	—	1,69	1,12	0,85	0,80	0,71	0,73	0,80	—	—	0,76	—	0,02	Nu acuză nimic.
5	C.F. 76 ani	Colecistită purulentă	1,24	—	1,33	1,34	1,59	1,64	1,58	1,48	1,13	1,08	1,24	1,21	—	0,40	—	0,03	Nu acuză nimic.
6	P.J. 35 ani	Litează biliară	1,08	1,31	—	1,38	1,48	1,73	—	1,69	1,58	1,57	1,57	1,57	1,57	0,65	—	—	După gluc. grețuri.
7	S.M. 28 ani	Colecistită Ins. ovar.	1,30	—	1,01	1,32	1,70	1,54	1,30	1,19	1,10	1,30	1,34	1,36	1,31	0,40	0,29	—	Tot timpul, grețuri, cefalee, ameteți.
8	P.J. 38 ani	Colecistită	1,39	—	1,22	1,36	1,55	1,65	1,45	1,39	1,48	1,32	1,22	1,02	1,06	0,30	0,17	0,37	Nu acuză nimic.
9	C.E. 45 ani	Colecistită	1,29	0,72	1,40	1,63	1,90	1,49	2,10	1,55	0,57	0,66	0,77	0,97	1,20	1,20	0,57	0,72	După gl. ameteți, transp tremur. După 2 ore foame int., sens. de gol în stomac, ameteți, oboseală, transpirații.
10	T.E. 42 ani	Adenom al tiroidei degenerat	0,99	1,04	1,31	1,36	1,61	1,24	1,26	1,70	1,19	1,13	1,11	0,82	—	0,62	—	0,17	Tardiv foame int.

50 gr. glucoză pe cale bucală

Iperglicemia provocată

gr. glucoză la 1000 cc. sânge

Nr. crt.	Numele	D'agnostic	à jeun	5'	10'	15'	1/2 ^h	1 ^h	1 1/2 ^h	2 ^h	2 1/2 ^h	3 ^h	3 1/2 ^h	4 ^h	4 1/2 ^h	Iperglicemia	Ipglicemia precoce	Ipglicemia ta. divă	Observațiuni
11	G. E. 54 ani	Cc. al stomacului Diabet simp. Atonia vezic. biliare	1,43	1,21	1,66	1,66	1,80	2,09	1,82	1,77	1,78	1,84	1,48	—	—	0,66	0,21	—	Nu acuză nimic
12	B. M. 44 ani	Migrena Cancer epatic metastatic	1,42	1,40	1,38	1,03	—	1,56	1,50	1,31	1,30	1,21	—	1,45	1,42	0,14	0,41	0,03	În tot timpul acuză grețuri și cefalee
13	B. S. 48 ani	Ulcer pe mica curbură	1,54	1,56	1,90	1,95	—	1,99	1,86	1,41	1,38	1,54	1,59	1,55	—	0,45	—	0,16	Nu acuză nimic
14	C. O. 43 ani	Colecistita	0,98	—	0,76	0,92	0,90	1,36	1,31	1,31	1,08	0,98	0,86	—	—	0,38	0,22	0,12	După glucoză transpirație senzație de oboseală
15	K. S. 38 ani	Mezenterita	1,20	—	1,25	1,30	1,68	1,77	1,36	1,36	1,54	1,32	1,22	1,57	—	0,57	—	—	Dureri în epigastru
16	G. B. 42 ani	Colecistita	1,32	—	1,24	1,17	1,19	1,20	1,43	1,13	1,10	1,13	—	1,34	—	0,11	0,15	0,22	Nu acuză nimic
17	S. P. 41 ani	Cc. gastric inoperabil Ulcer duodenal	1,39	1,48	1,70	1,79	2,41	2,01	1,41	1,38	1,31	1,19	—	1,24	—	0,62	—	0,20	Nu acuză nimic
18	P. I. 23 ani	Colită dr.	1,25	1,24	1,27	1,27	1,27	1,26	1,22	0,99	1,02	1,02	—	1,12	—	0,02	—	0,23	Nu acuză nimic
19	M. M. 55 ani	Colecistită Litează-biliară	1,46	1,34	1,09	1,07	1,12	1,19	1,36	1,51	1,32	1,20	1,28	1,36	—	0,05	0,29	0,14	Cefalee, amețeli
20	B. S. 37 ani	Sten. pilor. Ulcer duodenal	1,10	—	—	0,96	1,08	1,28	1,20	1,08	1,04	0,96	1,00	1,05	—	0,18	0,14	0,14	Senzație de contractii în stomac după glucoză și piroze

Iperglicemia provocată.

gr. glucoză la 1000 ce. sânge.

No.	Numele	Diagnostic	à jeun	30'	1 ^h	1½ ^h	2 ^h	2½ ^h	3 ^h	3½ ^h	4 ^h	Reacția de iperglicemie	Iperglicemia tardivă	Observațiuni
1	R. V. 35 ani	Nevralgia trigemenului	1,25	1,01	1,20	1,34	1,23	1,45	1,65	1,52	1,42	0,24	0,40	<p>După o oră simte: amorțeală în picioare, oboșeală, transpirații, tremurături în picioare, piroze, contr. stomacale, la 1½ h oboșeală mare, tremurături generalizate, extremități reci, foame intensă.</p> <p>Nu prezintă nici o acuza</p> <p>La ½ oră oboșeală generalizată, transpirații, tremurături musculare. La o oră foame intensă, amețeli, cefalee.</p> <p>La ½ oră foame intensă, dureri de stomac, transpirații la cap, val de căldură la cap. La o oră tremurături și amorțeală în picioare.</p> <p>Nici o acuza</p> <p>Ușoare transpirațiuni și senzație de foame.</p> <p>La o oră oboșeală generală, senzație de foame.</p> <p>La o oră tremurături în tot corpul, amețeli și o stare generală proastă. La 4-4½ ore o foame inaportabilă, senzație de sfârșeală, tremurături, dispnee.</p> <p>La ½ oră amețeli, la 1½ oră transpirații în membrele inferioare, senzație de palpații la nivelul stomacului. Foame intensă, cefalee.</p> <p>Foame intensă, emicranii.</p>
2	M. I. 49 ani	Gastrita cr. Neurastenice	1,36	1,04	1,22	1,20	1,31	1,68	1,54	1,56	1,36	0,32	0,32	
3	G. N. 32 ani	Tbc. fibrocazeoasă cavit.	1,17	0,97	0,79	0,95	1,02	1,13	1,00	1,17	1,17	0,38	—	
4	B. I. 55 ani	Neuroză cardiacă	1,15	0,97	0,75	0,86	1,06	0,81	1,04	1,08	1,10	0,40	—	
5	C. A. 40 ani	Sindr. miocardic.	1,43	1,59	1,27	1,34	1,51	1,57	1,41	1,32	1,24	0,16	0,10	
6	C. G. 32 ani	Sindr. duodeno-vezical	1,30	1,18	1,18	0,86	1,04	1,32	1,50	1,42	1,36	0,44	0,20	
7	P. M. 45 ani	Ulcer gastric	1,01	0,86	1,04	1,15	0,86	0,97	1,01	0,96	0,98	0,15	—	
8	U. I. 20 ani	Icter cataral	0,95	0,76	0,92	1,20	1,18	1,17	1,01	0,96	0,93	0,43	—	
9	B. I. 28 ani	Tumoră epatică	1,08	1,01	0,65	0,76	0,98	0,92	1,02	1,06	1,06	0,43	—	
10	S. V. 28 ani	Neurastenice	1,20	0,96	0,99	—	1,10	—	1,15	—	—	0,24	—	

Injecția subcutanată cu 30 unități insulină

Discutarea cazurilor.

PROBA DE IPERGLICEMIE. Fazele evolutive ale acestei probe sunt următoarele: în unele cazuri se produce imediat (la 5—15 min.) după ingerarea glucozei o fază de ipoglicemie precoce după care se produce o iperglicemie progresivă urmată fiind din nou de o fază de ipoglicemie zisă ipoglicemie tardivă.

Reacția de iperglicemie se produce în mod constant, fiind maximă la $\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ oră după administrarea glucozei fiind însă mai frecventă la 1 oră.

În 10 cazuri din 20, reacția maximă a apărut la 1 oră, în 5 cazuri la $\frac{1}{2}$ oră și în alte 5 cazuri la $1\frac{1}{2}$ oră după ingerarea glucozei. Creșterea glicemiei în raport cu glicemia inițială variază între 0,14 gr. ‰ și 1,20 gr. ‰.

Ipoglicemia precoce e o reacție inconstantă. Din 20 cazuri noi am observat-o în 12, apărând imediat după administrarea glucozei în primele 5 minute. Scăderea ei variază între 0,05—0,35 gr. ‰.

Ipoglicemia tardivă e o reacție tot inconstantă însă mai frecventă ca ipoglicemia precoce, din 20 cazuri s'au observat în 16, apărând după 2—4 ore după administrarea glucozei, variind între 0,02 și 0,70 gr. ‰.

În timpul fazelor de ipoglicemie precoce și tardive, bolnavii adesea prezentau simptome clinice ipoglicemice mai mult sau mai puțin exprimate. Aceste fenomene erau mai frecvente în faza ipoglicemiei precoce, fiind caracterizate prin amețeli, cefalee, transpirații, senzație de foame, senzație de oboseală, contracțiuni stomacale și grețuri. Mai rar s'au observat aceste fenomene în faza ipoglicemiei tardive.

În cazul Nr. 9, aceste fenomene au fost foarte evidente. Imediat după administrarea glucozei bolnava căreia i s'a făcut proba de iperglicemie provocate, e cuprinsă de tremurături, are senzații de amețeli, transpiră mult și e foarte neliniștită. Glicemia în acest timp a fost de 0,72 gr. ‰. După 10 minute aceste fenomene încep să cedeze, făcându-și din nou apariția după 2 ore fiind asociate cu o senzație de gol în stomac, cu foame intensă și o stare de oboseală generală. Glicemia în acest timp a variat între 0,57 și 0,97 gr. ‰. Aceste fenomene au ținut o oră după care au cedat. Aceste fenomene atât de intense probabil sunt datorite unei ipersecreții de insulină în urma administrării dozei de glucoză datorită probabil unui iperinsulinism latent.

PROBA DE IPOGLICEMIE. După administrarea de 30 unități insulină subcutanat, am observat următoarele modificări sanghine: în toate cazurile se produce o scădere a glicemiei a cărei intensitate maximă variază dela $\frac{1}{2}$ —1 oră, dela injecția de insulină. Din 10 cazuri, în 5 a apărut la $\frac{1}{2}$ oră, în 4 cazuri la 1 oră și într'un caz la 2 ore.

Scăderea glicemiei variază între 0,16 și 0,44 gr. %o față de glicemia inițială.

În cazurile Nr. 1, 2, 5 și 6 s'a observat o reacție de iperglicemie tardivă ce a apărut între $2\frac{1}{2}$ —3 ore după insulina. Într'un caz a apărut deja la $1\frac{1}{2}$ oră. Această ipoglicemie tardivă variază între 0,03—0,35 gr. %o.

În ce privește fenomenele pe care le produce injecția de insulină ele sunt prezente aproape în totdeauna, intensitatea lor variind dela caz la caz. Numai în 2 cazuri aceste fenomene au lipsit complet, glicemia menținându-se peste 1,00 gr. %o. În ce privește raportul dintre fenomenele produse și glicemie, nu s'a văzut un paralelism direct. Astfel în cazul Nr. 1 deși glicemia după injecția de insulină a scăzut numai până la 1,01 gr. %o, glicemia inițială fiind 1,25 gr. %o, fenomenele au fost foarte exprimate, manifestându-se prin tremurături musculare, emicranii, amețeli, senzație de foame, transpirații reci la extremitățile inferioare, și o stare de oboseală generală. Aceleași fenomene se prezintă și la cazul Nr. 2, la care glicemia scade până la 0,79 gr. %o, dela 1,17 gr. %o, la cazul Nr. 8 glicemia scade la 0,76 gr. %o dela 0,95 gr. %o și la cazul Nr. 9 scade la 0,66 gr. %o dela 0,08 gr. %o. În cazul Nr. 6 deși glicemia a scăzut până la 0,88 gr. %o dela 1,01 gr. %o, fenomenele sunt foarte discrete. Aceasta dovedește că unii indivizi sunt mai sensibili, iar alții mai rezistenți față de insulină.

În ce privește felul simptomelor, cel care e prezent întotdeauna este senzația de foame și transpirațiile, celelalte simptome, ca tremurăturile, cefaleea, senzația de căldură, variază în ce privește prezența lor dela un caz la altul.

Concluziuni

I. Echilibrul glicemic depinde de funcțiunea glicogenică a ficatului, care este subordonată unui mecanism ormonal, ipoglicemiant și iperglicemiant, controlat de un mecanism nervos.

II. Stările ipoglicemice spontane și provocate, sunt însoțite de un complex bogat de simptome clinice și umorale.

Ultima expresie a acestor stări o constituie coma ipoglicemică.

Ele au astăzi o importanță tot mai mare întrucât se întâlnesc în clinică o serie de complexe simptomatice, fără a putea fi încadrate în simptomatologia obișnuită a sindromului ipoglicemic, cari însă la o analiză clinică și de laborator, se dovedesc a fi de natură ipoglicemică.

III. Intre modificările umorale ale stărilor ipoglicemice, predomină scăderea glicemiei, care însă ea singură nu poate explica totdeauna aceste stări, deoarece nu există în mod constant un paralelism direct, între scăderea glicemiei și simptomatologia clinică.

IV. Insulina administrată pe cale parenterală, în doză suficientă, declanșează aproape în mod constant fenomene ipoglicemice a căror intensitate în general este în raport cu doza de insulină administrată. Nici aici nu există întotdeauna un paralelism direct, pe de o parte; între cantitatea de insulină administrată și pe de altă parte, între intensitatea fenomenelor produse precum și între data de apariție și durata acestor fenomene.

V. Față de aceeași doză de insulină, unii indivizi reacționează cu o simptomatologie clinică foarte exprimată, cu scăderi de glicemie foarte importante, pe când la alții abia se produc câteva fenomene discrete, sau ex-

cepțional lipsesc complet, fiind acompaniate de scăderi glicemice neînsemnate. Deci există indivizi cu o sensibilitate mai mare față de insulină, pe când alții prezintă o quazi rezistență față de acest ormon.

VI. Această sensibilitate sau rezistență este determinată de funcțiunea glandelor endocrine cu rol în mecanismul glico-regulator.

VII. Tratamentul sindromului ipoglicemic constă în administrarea de idrați de carbon, fie pe cale bucală, fie sub formă de injecții de glucoză; asociindu-se medicamente iperglicemizante (adrenalină, etc.).

Văzută și bună de imprimat.

Președintele tezei:

Decanul Fac. de Med.:

Prof. Dr. I. Hațieganu

Prof. Dr. D. Michail



Bibliografie.

1. *Burrall (Ph.) et Badinaud (A.)*: Variations de la glycémie sous l'influence d'un travail musculaire léger. Bull. de la Soc. de Biol. Paris 1930.
2. *Baudouin (A.)*: Les incidents du traitement par l'insuline. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d'Hôp. de Paris 25 Jun. 1926.
3. *Benetato G.*: Efortul fizic în lumina cercetărilor de laborator.
4. *Baudouin, E. Azerad, T. Lewin*: Sur l'épreuve d'hypoglycémie insulínique chez les myxoedémateux. La Presse médicale 1936.
5. *Baudouin, T. Lewin și E. Azerad*: Le mécanisme des accidents dits d'hypoglycémie. La Presse Médicale 1936 Nr. 5.
6. *Brieux, Fuchs, Santenoise et Vidacovitch*: Action de la vago-tonine sur la glycémie. C. R. de la Soc. de Biol. 1930.
7. *Clive Sippe*: Augăr Hypoglycémique. The medical Journal of Australia Sydney 1933.
8. *G. Carriere et P. Y. Gineste*: Syndromes vago-sympathiques et équilibre glycémique. Biologie Médicale 1936 Nr. 2.
9. *Castedoit*: Action de l'hypoglycémie sur l'électrocardiogramme. Soc. de Biologie 1932.
10. *DeLaunay H.*: Les mécanismes régulateurs de l'équilibre glycémique. Biol. Médicale 1936 Nr. 6.
11. *Depisch et Hasenohrl*: Régulation du sucre sanguin. Klin. Wschr. 1926.
12. *Depisch (E.) et Hasenohrl (R.)*: L'hypoglycémie alimentaire comme épreuve de fonctionnement des îlots de Langerhans. Zschr. f. d. ges. exp. Méd. Bd. 58 4. 1/2 1927. Klin. Wschr. 17 Jun, 1928 Nr. 25.
13. *Dubois*: Le phénomène de Schern. C. R. de la Soc. de Biol. 1926.
14. *Dubois et Boukharet*: L'hypoglycémie au cours de Trypanosomiasis expérimentales, trypanosoma brucei C. R. de la Soc. de Biol. 1927.
15. *Ehrmann (R.) et Jakoby (A.)*: Hémorragies dans des cas de coma traités par l'insuline. Klin. Wschr. 5 Nov. 1925. Nr. 45.
16. *Gavrila et Sparchez*: Action de l'alcool sur la glycémie. C. R. de la Soc. de Biol.

17. *Gavrila I.*: Metabolismul bazal în bolile glandei tiroide, Rev. Clujul Medical 1927.
18. *Gavrila I.*: Sindromele de ipofuncție suprarenală. Clujul Medical 1930.
19. *Gavrila I.*: Două cazuri de comă ipoglicemică. Soc. St. Med.
20. *M. Georges Bickel*: Les phénomènes douloureux abdominaux de l'hypoglicémie spontanée, Hyperinsulinism a forme d'ulcus duodenal Hyperinsulinism a forme biliase biliaire. Archives des Maladies de L'apparait digestive et des maladies de la nutrition 1934, Nn. 9.
21. *M. M. Fidel, Fernandez et José M. Clavera*: Des glycémie post insulinique dans l'insuffisance hepaticque. Archives des Maladie de L'apparail Digestiv et des Maladies de la Nutrition 1935 Nr. 10.
22. *Geiger (E). et Szirtes (L.)*: Grande hypoglicémie sans administration d'insuline. Klin. Wschr. 1-er Oct. 1925 Nr. 4.
23. *Gougerot et Peyre*: Hypo-épinéphrine et dynsulinisme (nouveau syndrome pluriglandulaire) Soc. de Biol. 14 Nov. 1925.
24. *Gooschalk et Springborn*: Coma hypoglicémique avec acétourie, Klin. Wschr. 3 Sept. 1929 Nr. 36.
25. *Hallion et Gayet*: L'augmentation de la sensibilité à l'insuline a la suite de l'ablation des capsules surrénales. Soc. de Biol. 28 mars. 1925.
26. *Hausler et Weeber*: Influence de l'administration de glucose sur l'homme. Klin. Wschr. 1927 Nr. 32.
27. *Harnapp*: Hyperinsulinismus. Deutsche Medizin'sche Wochenschrift 1936, Nr. 21.
28. *Klein*: Sur l'hypoglicémie chez l'homme. Mediz. Klin. 1927, Nr. 9.
29. *Klein*: Sur le shock insulinique. Verein Deut. Arzte in Prag. Oct.-Dec. 1927 Klin. Wschr, 18 Mars. 1928 nr. 12.
30. *Konighaus*: Symptomes cérébraux en foyer dans le coma hypoglicémique. Mediz. Klin. 1927.
31. *Krause (F). (Düsseldorf)*: Hyperinsulinisme et complexe symptomatique hypoglicémique Klin. Wschr. 13 Dec. 1930 nr. 50.
32. *La Barre*: Hyperinsulinisme consecutif à l'injection d'extrait hypophysaire. C. R. de la Soc. de Biol. 1927.
33. *La Barre*: Origine nerveuse centrale de l'hypermotilité gastrique observée au cours de l'hypoglicémie consécutive à l'hépatectomie, C. R. de la Soc. de Biol, 1931.
34. *La Barre*: Influence de l'hypoglicémie insulinique des centres nerveux encéphaliques sur la motilité gastrique. C. R. de la Soc. de Biol. 1931.
35. *La Barre et Still*: Apropos de l'action de la sécrétine sur la glycémie, C. R. de la Soc. de Biol. 1929.
36. *Labbé (M.)*: Le diabète rénal. Paris, Med. 3 Mai, 1924.

37. *Labbé (M.)*: Le diagnostic du coma hypoglycémique. Soc. Méd. des Hôp. de Paris mars. 1928.
38. *Labbé (M.)*: Les accidents hypoglycémiques provoqués par l'insuline. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. d. Hôp. de Paris 1931.
39. *Labbé M.*: Modifications des éléments figures du sang au cours de l'épreuve de l'hypoglycémie provoquée, La Presse Méd. 1934.
40. *Labbé Marcel, Escalier et Pierre Uhry*: L'hypoglycémie insulinique provoquée chez les diabétiques. La Presse Méd. 1934 nr. 59.
41. *Labin (Blanche)*: Recherches de la glycémie chez les aliénés et dans quelques maladies nerveuses. Soc. Roumaine de Biol. 1927.
42. *Laroche (Guy), Lelourdy et Bussiére*: Les hypoglycémies spontanées chroniques. Pr. Méd. 25 Avril 1928.
43. *Meranon*: Action de l'insuline sur l'insuffisance surénale. Pr. Méd. 19 Dec. 1925.
44. *Marx*: Die spontanehypoglikämie. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1936 Nr. 21.
45. *M. Labbé, R. Boulin et M. Petrescu*: Hypoglycémie alimentaire, La Pr. Méd. 1932 nrr. 45.
46. *Meyer (W. B.)*: L'hypoglycémie après ingestion des sucres. Klin. Wschr. Dec, 1926.
47. *Müller (E. F.)*: La leucocytose insulinique, Wschr, 1926 nr. 5.
48. *Nițescu*: Note luată de la cursul de Fiziologie Cluj 1933.
49. *Oppenheimer*: Hypoglycémie provoquée et hypoglycémie spontanée. Klin. Wschr. 22 Nov. 1930.
50. *Oswald*: Influence des glandes à sécrétion interne sur les troubles, psychiques et les psychoses. Klin. Wschr. 17 Jun. 1928 nr. 25.
51. *I. Penson et I. Wohl*: Recherches sur l'hypoglycémie post-insulinique chez les diabétiques. La Pr. Méd., 1935 nr. 4.
52. *Polonowski et Duhot*: L'hypoglycémie par ingestion de glucose C. R. de la Soc. de Biol.
53. *Priessel et Wagner*: Hypoglycémie. Klin. Wschr. 28 Mai 1925 nr 22.
54. *Rethery (F), Derot (M). et Sterhe (J.)*: Hypoglycémie dans deux cas d'hémorragie méningée sous-arachnoïdienne. Bull. et Mem. de la Soc. Méd. d, Hôp, de Paris, 2 Nov. 1931, nr, 28.
55. *Rousaud et L. C. Soula*: La courbe de la glycémie post prandiale teste de l'équilibre glicémique. Pr. Méd. 1936 nr. 46.
56. *Rosenow (G)*: Adynamie et glycémie, Klin. Wschr, 28 Oct. 1928.
57. *Schwab*: Sur les substances hypoglycémique du groupe des guanidines Paris Méd. 14 Juillet, 1928 nr. 42.
58. *Sendrail*: L'épreuve de tolérance à l'insuline. Ann. de Méd. Mars. 1930.
59. *J. Sigwald*: Les hypoglycémies spontanées. Teză la Paris 1932.
60. *Th. Strateas und M. Humermann*: Die hypoglikämische Zus-

tăuch bei Magenkranken in ihrer Bedingung für die Magenkirugie.
Medizinische Klinik 1936 Nr. 17.

61. *Urechia, Ciocanelli et Retezeani*: Sur quelques effets des extraits des glandes salivarers. C. R. de la Soc. de Biol, 1930.

62. *Wadi*: L'hypoglicémie dans la maladie d'Addison. Klin. Wschr. 28 Oct. 1928.

63. *Zunz*: Sécrétine et glycémie, C. R. de la Soc. de Biol. 1929.

64. *Wegierka*: Le traitement de l'asthme bronchique par le chocs insulinique Pr. Méd. 1936 nr. 36.

