

Clinica de pediatrie (cond : prof. Gh. Puskás, doctor-docent) din Tg.-Mureș

## CERCETĂRI PRIVIND „ACTIVITATEA INSULINICĂ” LA COPII DIABETICI

Gh. Puskás, Ana Eperjessy, O. Nussbaum, Vera Nussbaum, Bianca Indig,  
Olga Metz

Concepția despre patomecanismul diabetului zaharat (d. z.) în lipsa probelor contrarii a fost mult simplificată: s-a presupus că toate simptomele bolii se datoresc lipsei insulinei (I.) endogene. În ultimul deceniu s-a dovedit însă că în anumite forme de d. z. există o cantitate apreciabilă de I. endogenă în plasma bolnavilor și deci tulburările metabolice în aceste cazuri nu se pot datora lipsei de I. ci deficitului de utilizare a acestui hormon de către periferie.

Se admite clasificarea bolii în două categorii: 1. d. z. de tip adult și 2. d. z. de tip juvenil. Activitatea insulinică plasmatică (AIP) în d. z. de tip adult este larg cercetată și rezultatele cercetărilor sînt concordante. Majoritatea autorilor au găsit valori ale AIP a jeun normale (3, 6, 7, 8, 11, 12, 14, 17, 23, 26, 31, 32), ba chiar ușor crescute — în special la cei insulinoindependenți și grași (11, 12, 15, 18, 21, 25). În ceea ce privește d. z. de tip juvenil, datele din literatură sînt mai puține și contradictorii. *Chiumello* (27) este singurul care a găsit valori AIP a jeun asemănătoare cu ale copiilor sănătoși. *Vallance-Owen* (11) și *Steinicke* (12) au găsit valori crescute la diabeticii juvenili netratați, iar *Johansen* (28), *Ceterchi* (26) și *Lyngsoe* (13) au găsit valori a jeun scăzute față de normal. Datele contradictorii se pot datora pe de o parte faptului că cercetările s-au efectuat în diferite faze ale bolii, iar pe de altă parte, metodelor diferite de investigație. *Magyar*, *Chiumello*, *Vallance-Owen* (16, 12, 27, 11) sînt de părere că la debutul bolii AIP este crescută dar valorile ei scad paralel cu evoluția bolii

Pentru dozarea AIP se pot întrebuița mai multe metode (32). Astfel, metoda diafragmului de șobolan pune în evidență activitatea insulinei plasmatice „libere”, iar metoda țesutului adipos epididimal de șobolan o determină pe cea a insulinei „totale” („liberă” + „legată”) I „legată” de proteine se poate doza numai după eliberarea ei din complexele proteinice, cu ajutorul diferitelor metode: tratarea cu țesut adipos, extracție cu acid-etanol, aplicarea rășinilor schimbătoare de ioni, diluția plasmăi etc. (1, 2, 6, 7, 8, 16, 18, 20, 22, 32).

Colectivul nostru și-a propus examinarea AIP-ului la copiii diabetici internați pentru a verifica legătura dintre activitatea celulelor beta ale pancreasului, eficacitatea I. endogene la periferie și gravitatea bolii.

### Material și metodă

Am dozat AIP cu metoda biologică a diafragmului de șobolan a lui *Vallance-Owen* (1) modificată de *Wright* (3) la 11 copii sănătoși și la 10 copii diabetici internați; determinarea s-a efectuat a jeun și la 15 minute după încărcare cu glucoză i. v., administrînd 15 g glucoză pe 1 m<sup>2</sup> suprafață corporală, din soluția de 40%. La copiii diabetici am întrerupt tratamentul cu I. timp de 16—24 de ore. (Amintim că o parte din bolnavii noștri au tolerat rău

lipsa I., ajungând chiar în stare de acido-cetoză). Pentru aprecierea cantității de I. „legate” am întrebuințat metoda diluției  $\frac{1}{4}$  (11, 16, 22). Am urmărit toleranța la glucoză și coeficientul de asimilare a glucozei (constanta „K”, Co-nard). Glicemia a fost dozată cu metoda Somogyi-Nelson.

### Rezultate.

AIP și constanta „K” la copiii sănătoși sînt reprezentate pe tabelul 1 și figura 1. Din acest tabel reiese că AIP a jeun este în medie de: 54 micro U/ml (limite între: 15,5—92 micro U/ml). În plasma diluată, AIP efectuată la 4 copii este în medie de: 130 micro U/ml (limite între: 40—200 micro U/ml), ceea ce

Tabelul nr. 1.

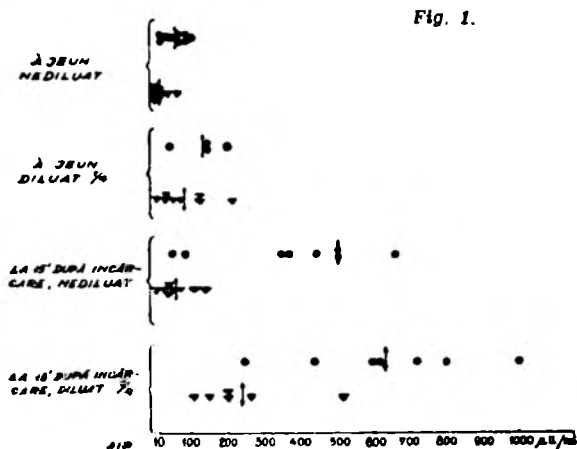
Valorile AIP la copii sănătoși a jeun și la 15 min. după încărcare cu glucoză i. v. (din plasmă nediluată și diluată  $\frac{1}{4}$ ) și valorile constantei „K”.

Nr.	Numele	Vîrsta (ani)	Constanta „K”	A I P micro U/ml			
				a jeun		la 15 min.	
				plasmă		plasmă	
				ne-diluată	diluată	ne-diluată	diluată
1.	K. A.	7	2,60	83	140	440	440
2.	Cs. E.	7	—	—	—	580	—
3.	D. R.	8	—	60	—	708	—
4.	J. A.	8	—	35	—	660	—
5.	R. F.	8	—	50	—	500	1000
6.	B. J.	9	—	58	—	355	800
7.	S. I.	13	—	84	—	84	615
8.	M. A.	13	2,52	15,5	200	350	600
9.	D. D.	14	—	47	—	502	720
10.	N. I.	14	1,49	92	140	735	—
11.	Ny. I.	15	2,90	16	40	49	248
Media aritmetică:				54	130	499,4	634,6

reprezintă valori aproximativ de 2.5 ori mai mari ca în plasma nediluată. La 15 min. după încărcare cu glucoză i. v. AIP este în medie de 449.4 micro U/ml (valori între 94—735 micro U/ml), iar după diluare  $\frac{1}{4}$  la 6 copii am obținut valoarea medie de: 643.6 micro U/ml (limite între: 248—1000 micro U/ml). Constanta „K” la 4 copii sănătoși este de: 1,46; 2,52; 2,60; 2,90).

În lotul copiilor diabetici (vezi tabelul 2 și figura 1) am găsit următoarele valori: media AIP a jeun a fost de: 12.5 micro U/ml (limite între 0—62 micro U/ml) după diluția la  $\frac{1}{4}$ , media AIP a fost de: 80.6 micro U/ml (valori între: 20—212 micro U/ml). La 15 minute după încărcare media AIP a fost de: 61,5

micro U/ml (limite: 22—130 micro U/ml), iar după diluare: 240 micro U/ml (limite: 120—520 micro U/ml). Constanta „K” la copiii diabetici a variat între 0,607 și 1,23.



Tabelul nr. 2.

Valorile AIP la copii diabetici a jeun și la 15 min. după încărcare cu glucoză i. v. (din plasmă nediluată și diluată 1/4) și valorile constantei „K”.

Nr	Numele	Vîrsta (ani)		Constanta „K”	A I P micro U/ml			
		copiului	a bolii		a jeun		la 15 min.	
					plasmă		plasmă	
					nediluată	diluată	nediluată	diluată
1.	T. E.	6½	4	0,93	7	40	22	—
2.	U. E.	13	3	0,607	26	120	40	260
3.	P. M.	14	10	0,607	0	—	—	—
4.	Sz. Cs.	14	2½	1,20	0	40	—	—
5.	L. H.	14	8½	0,96	0	72	35	—
6.	G. É.	14	5	—	0	20	60	120
7.	B. B.	15	1	0,89	62	212	115	—
8.	O. M.	16	1	1,13	15	120	40	200
9.	F. I.	16	4½	1,23	7	48	50	140
10.	P. A.	17	2½	—	8	54	130	520
Media aritmetică:					12,5	80,6	61,5	240

Rezultatele AIP la copiii sănătoși corespund celor din literatură. Putem constata că diluția plasmei face să crească AIP în medie de 2 ori și jumătate, iar încărcarea cu glucoză i. v. de 9 ori. După încărcare și diluare, AIP la copiii sănătoși, nu crește în mod apreciabil, ceea ce pledează pentru descompunerea I. „legate” în „liberă” deja sub acțiunea stimulului (încărcarea cu glucoză).

La copiii diabetici valorile AIP a jeun au fost mult mai scăzute, cu excepția unui caz, cu debut al bolii de la naștere, la care aceasta a fost asemănătoare cu media celor normali (cazul nr. 7). Se poate constata un paralelism între scăderea AIP și vechimea bolii în special în cazurile nr. 3 și 5 unde AIP a jeun este zero, iar după încărcare crește foarte puțin (35 micro U/ml). Aceste rezultate sînt în concordanță și cu gravitatea bolii, cazul nr. 5 prezentînd sindrom Mauriac.

Valorile AIP a jeun în plasma diluată dovedesc totuși existența unei cantități de I. circulante și în serul diabeticilor, prezentă însă în formă „legată”. Valoarea medie este mult mai scăzută ca la copiii sănătoși și numai în 3 cazuri (nr. 2, 7 și 8) se apropie de valorile găsite la aceștia din urmă. Dintre copiii diabetici cu valorile AIP din plasma diluată apropiate de normal la 2 copii boala a debutat cu 1 an în urmă (cazurile nr. 7 și 8). După încărcare cu glucoză se observă o ușoară creștere a AIP care însă rămîne de 8 ori mai mică decît valoarea medie a celor sănătoși. În plasma diluată AIP crește de cca. 4 ori, atîngînd aproape  $\frac{1}{3}$  a valorii celor sănătoși. Se observă deci că după încărcare i. v. cu glucoză la copii diabetici crește în mod apreciabil cantitatea de I. „legată” deci ineficientă. Acest fenomen este în concordanță cu valorile crescute ale glicemiei și cu constanta „K” care este  $\frac{1}{2}$ — $\frac{1}{3}$  a celei normale.

#### Discuții.

Valorile găsite de diferiți autori la copii sănătoși și cu d. z. diferă după metoda aplicată și cu stadiul bolii. E *Schwartz Tiene* (29) a găsit cu metoda diafragmului de șobolan la sugari și la copii sănătoși valori între: 150—160 micro U/ml a jeun. Autorul nu a observat diferențe apreciable între vîrste. *Chiumello* (27) tot cu această metodă a găsit valori apropiate: la copii sănătoși a jeun:  $153 \pm 37,2$  iar la diabetici  $151 \pm 32,9$  micro U/ml. *Vallance-Owen* (11) amintește că la diabetici de tip juvenil netratați există o activitate insulinică apreciabilă. *Lyngsoe* (13) a găsit în serul nediluat la diabetici în general o AIP a jeun în medie de: 70,6 micro U/ml, iar la diabeticii juvenili: 50 micro U/ml, cu aceeași metodă. *Ceterchi* (26) cu metoda diafragmului de șobolan a găsit la copii sănătoși, AIP în medie de: 86 micro U/ml, la copii cu diabet incipient: 70, iar la cei vechi: 26 micro U/ml. *Power* (18) cu metoda țesutului adipos epididimal de șobolan a găsit la diabeticii juvenili valori de: 200 micro U/ml a jeun și 500 micro U/ml la 30 min după încărcare cu glucoză. *Steinicke* (12) comparînd ambele metode biologice a constatat că valorile AIP a jeun în d. z. juvenil sînt mai crescute cu metoda țesutului adipos epididimal de șobolan. *Johansen* (28) a determinat AIP la 3 diabetici juvenili cu metoda imunologică al lui *Hales* și *Randle*, găsind valori de: 10—10—15 micro U/ml. Rezultatele diferiților autori nu pot fi comparate ca valori absolute, se poate însă constata că majoritatea lor au găsit la copiii diabetici o scădere a AIP-lui a jeun. Și rezultatele noastre arată că la copiii diabetici AIP a jeun scade paralel cu vîrsta și gravitatea bolii.

După încărcare cu glucoză am găsit în concordanță cu majoritatea autorilor (12, 13, 1, 28) o creștere a AIP, care este însă mult mai redusă ca la copiii sănătoși.

În plasma diabeticilor există antagoniști insulinici de natură proteinică iar, la cei tratați cu I. există și anticorpi antiinsulinici. Antagoniștii migrează cu diferitele fracțiuni ale proteinelor plasmatică și au un efect inhibitor asupra I. (11, 16). Pentru îndepărtarea acestui efect inhibitor noi am întrebuițat simpla diluție a plasmei  $\frac{1}{4}$ .

Wright, Willebrand, Ditschuneit, Vallance-Owen și Power (3, 4, 5, 10, 22) afirmă că prin diluția plasmei de cercetat se eliberează. I. din forma ei complexă. Sînt și autori, ca Lyngsoe (13), care nu acordă credit acestei metode, afirmînd că după diluția plasmei la 1/5 AIP nu se schimbă în mod apreciabil. Power (22) este de părere că diluția plasmei nu schimbă valorile absolute ale AIP, ci numai raportul dintre I. „liberă” (activă) și cea „legată” (inactivă).

Din tabelul 1 și figura 1 reiese că la copiii sănătoși stimulul glucidic crește atît cantitatea de I. „liberă” cît și aceia de I. „legată”, pe cînd la cei diabetici (vezi tabelul 2 și fig. 1) acest stimul provoacă creșterea doar a cantității de I. „legată”.

Antoniades a cercetat raportul dintre I. „liberă” (tipică, activă, eficientă) și cea „legată” (atipică, complexă, ineficientă) la indivizi sănătoși, la diabetici, netratați și la cei tratați cu I. a jeun și după încărcare cu glucoză (6, 7, 8, 24). El a constatat că în plasma indivizilor sănătoși, a jeun predomină forma „complexă”, iar la 10—30 de minute după administrarea glucozei crește cantitatea de I. „liberă”. Autorul este de părere că la indivizi sănătoși creșterea glicemiei provoacă disocierea I. din forma ei „complexă” în formă „liberă”. La diabeticii adulți netratați sau la cei care nu sînt dependenți de I. se poate pune în evidență a jeun I. în formă „complexă”; după administrarea glucozei i. v. se observă o creștere minimă de I. „liberă”, cea „legată” neschimbîndu-se în mod simțitor. Antoniades este de părere că transportul I. în sine în formă „complexă” servește la reglarea activității insulinice, realizîndu-se cu ajutorul acestui mecanism un echilibru între I. „activă” și cea „inactivă”. În plasma diabeticilor dependenți de I. și la cei cu rezistență față de I., autorul a găsit I. „legată”; nu a putut însă clarifica dacă această I. este produsul unei secreții endogene sau este vorba de I. exogenă transformată în formă „complexă”. Persistența unei cantități de I. „complexă” după încărcare cu glucoză în singele diabeticilor maturi, sugerează o dereglare a AIP la nivelul țesuturilor. Cauza acestei dereglări nu este încă clarificată. După Antoniades și Cerasi (24, 30, 31) poate fi de origine metabolică sau genetică. Noi nu am găsit date privind dinamica I. „legate” și „libere” în diabetul copilului.

Rezultatele experiențelor noastre arată că prin diluția plasmei putem pune în evidență existența unei activități a celulelor beta a pancreasului și la copiii diabetici, dar periferia este incapabilă de a întrebuița I., secretată de aceste celule. Este cunoscut faptul că I. exogenă acționează cel mult 14—16 ore, deci cantitatea de I. „liberă” găsită de noi la copiii diabetici probabil că nu este exogenă. Creșterea cantității de I. „legată” și „liberă” după încărcare cu glucoză, credem că este încă un argument pentru producția de I. endogenă.

### Concluzie.

Din experiențele noastre reiese că în d. z. al copilului AIP a jeun este mult mai scăzută ca la sănătoși. Încărcarea cu glucoză nu provoacă creșterea apreciabilă a AIP „liberă” ci a celei „legate”, deci ineficiente.

Cantitatea de I. „liberă” nu este satisfăcătoare pentru nevoile crescute ale metabolismului la copilul diabetic, acesta nerezistînd fără aportul exogen de I. Viteza de eliberare a I. „legate” din complexul ei proteic este mult mai scăzută la copiii diabetici, decît la cei sănătoși.

Cunoașterea naturii și a modului de acțiune al antagoniștilor insulinici ne-ar putea ajuta la găsirea unor metode de eliberare a insulinei din complexul ei proteic, în organismul diabeticilor.

Sosit la redacție: 24. iunie 1968.

### Bibliografie

1. I. VALLANCE-OWEN: Lancet (1954), 1, 983; 2. RANDLE P. J.: J. Brit. Med. (1957), 4836; 3. WRIGTH H. P.: Lancet (1957), 273, 6996; 4. WILLEBRANDS A. F., VAN DER GELD H. G., GROEN J.: Diabetes (1958), 7, 119; 5. DITSCHUBEIT H.,

CHANG-SU-ALM, PEIFFER M., PEIFFER E. F.: Dtsch. med. Wschr. (1959), 23, 6. ANTONIADES H. N., GUNDERSEN K., PYLE H. M.: Endocrinology (1961), 69, 1; 7. ANTONIADES H. N., BIEGELMAN P. M., FRAQUANDA R. B., GUNDERSEN K.: Endocrinology (1961), 69, 1; 8. ANTONIADES H. N.: Endocrinology (1961), 1; 9. ANTONIADES H. N.: Endocrinology (1961), 1; 10. VALLANCE-OWEN I., LILLEY M. O.: Lancet (1961), 7181; 11. VALLANCE-OWEN I., LILLEY M. O.: Lancet (1961), 7181; 12. STEINICKE J., TAYLOR K. W.: Lancet (1961), 7167; 13. LINGSOE J.: Acta Med. Scand. (1962), 3, 171; 14. REUDI B., FELBER J. P., ELSOLD A., VANOTTI A.: Sch. Med. Wschr. (1963), 29, 1001; 15. CERASI E.: Lancet (1963), 7322; 16. MAGYAR I.: Diabetes mellitus, Medicina Kk. Budapest 1963; 17. MAGYAR I., LEHOCZY D., MÁRTON I.: Magyar Belorv. Arch. (1964), 375; 18. POWER L., REYES-LEAL B., CONN J. W.: Metabolism Clin. and Exp. (1964), XIII, 11; 19. STEWARD J., CAMERON KEAN H., MENZINGER G.: Lancet (1964), 7324, 74; 20. POWER L., LUCAS CH., CONN I. W.: Metabolism Clin. and Exp. (1965), XIV, 2; 21. DAWEKE H., VAN LANDEGHEM, BACH I.: Klin. Wschr. (1965), 4, 190; 22. POWER L., CH. LUCAS D. M., CONN I. W.: Diabetes (1965), XIV, 1; 23. HOLLES C. H., WOLKER J. B., ORLAND P. G. G.: Lancet (1965), 7376, 65; 24. ANTONIADES H. N.: Extra-pancreatic regulation of insulin activity in human beings. V. Congr. Internat. of Diabetes. Toronto. July 1965. 25. DASCĂLU RODICA, COZARIU L.: Stud. și Cerc. Endocrin. (1966), 3, XVII; 26. CETERCHI DOINA, MADAR I.: Pediatria (1966), 5; 27. CHIUMELLO G., POZZO G., GLIDONI A.: Helv. Ped. Acta (1966), 21, 4; 28. JOHANSEN K., LUNDBAEK K.: Lancet (1967), 7502; 29. E. SCHWARZ THIENE: Helv. Ped. Acta (1967), XXII, 2; 30. CERASI R., LUFT A.: Acta Endocrin. (1967), 55; 31. CERASI F., LUFT R.: Acta Endocrin. (1967), 55; 32. NUSSBAUM O., NUSSBAUM VERA: Activitatea Insulinică. Comunicare la U.S.S.M. (Ped.) dec. 1967; 33. PUSKÁS GH., NUSSBAUM VERA, INDIG BIANCA, NUSSBAUM O.: Modificările potasiului în raport cu glicemia și efectul insulinic la copiii diabetici. Comunicat la sesiunea festivă a zilei Institutului, I.M.F. Tg.-Mureș, 1967.

---