

REZUTATE ÎN TRATAMENTUL REZISTENȚEI LA INSULINĂ*

P. Bornemisza

Deja la începutul erei insulinice *Falta* a semnalat sensibilitatea scăzută la insulină a unor diabetici, ei necesitând doze mari de insulină. În ultimele decenii, prin creșterea morbidității diabetului, insulinorezistența/ considerată în trecut drept o raritate, a devenit un fenomen relativ frecvent, incidența ei fiind evaluată la 1 % a cazurilor de diabet.

După aprecierea lui *Martin* (35) se consideră rezistent la insulină acel diabetic al cărui necesar insulinic depășește 200 U pe un interval de cel puțin 46 de ore, fără ca bolnavul să sufere concomitent de o acidoză diabetică, de o infecție sau de o boală endocrină. Ținând cont de faptul că necesarul insulinic al unui om pancreatectomizat este de 40—50 U pe zi, de fapt orice diabetic care depășește acest consum poate fi considerat ca insulinorezistent, justificând părerea unor autori (12, 28, 32) care stabilesc pragul insulinorezistenței la un necesar zilnic de 100 U.

Unii (12, 16, 20, 25) deosebesc sensibilitatea scăzută la insulină de insulinorezistența cronică primară. În prima grupă sensibilitatea scăzută la insulină este cauzată în mod secundar de factori bine definiți: 1. lipsa de cooperare din partea bolnavului; 2. coma și acidoza diabetică; 3. tulburări endocrine prin supraproducția hormonilor contrainsulari (acromegalie, sindrom Cushing, hipertiroidism, feocromocitom); 4. afecțiuni hepatice (ciroza, în special hemocromatoza); 5. infecțiile; 6. diabetul lipoatrophic sau alte tulburări de resorbție tisulară a insulinei.

Dimpotrivă, în rezistența insulinică cronică primară bolnavii nu suferă de afecțiunile citate, fapt pentru care această formă clinică de rezistență la

* Lucrare prezentată la ședința U.S.S.M. Petroșeni, Secția medicină-internă, la 12 iunie 1968.

insulină a fost considerată în trecut drept „idiopatică”. Cercetările ultimilor ani au elucidat însă etiologia acestui sindrom. Mai mulți autori (1, 4, 39, 51, 56) au confirmat că în urma injectării insulinei exogene organismul reacționează cu formare de anticorpi specifici, care, asociați sau nu cu un sindrom clinic alergic, sînt responsabili într-o bună parte a cazurilor pentru instalarea insulinorezistenței. Alții (18, 54, 55) au pus în evidență în serul diabeticilor antagoniști neantigenici ai insulinei, independenți de un tratament insulinic prealabil. În sfîrșit, alți cercetători (17, 31, 33, 46) explică unele cazuri izolate ale insulinorezistenței prin scăderea sensibilității la insulină a tesuturilor organismului.

Ne avînd o patogeneză unică, insulinorezistența nu poate avea principii terapeutice unitare, fiecare caz necesitînd un studiu clinic și fiziopatologic individualizat, punînd uneori medicul în fața unor dificultăți terapeutice.

În insulinorezistența secundară asanarea afecțiunilor răspunzătoare de necesarul insulinic mărit rezolvă — în majoritatea cazurilor — problema.

În tratamentul insulinorezistenței primare s-au preconizat o serie de metode terapeutice: 1. schimbarea preparatului insulinic (insulină bovină modificată, insulină porcînă, eventual umană); 2. administrarea intravenoasă a insulinei; 3. corticoterapie și ACTH; 4. sulfamide hipoglicemiante; 5. biguanide; 6. *u* — metil dopa; 7. medicație imunosupresivă.

Vom prezenta cinci cazuri de insulinorezistență cronică primară, al căror necesar ridicat insulinic a fost influențat favorabil prin diferite metode terapeutice.

1. Bolnava în etate de 34 de ani a suferit de 6 ani de un diabet ereditar. Doza zilnică de 54 U insulină ordinară prescrisă la începutul tratamentului a fost ridicată progresiv în timp de 6 luni în diferite spitale la 180 U, bolnava intrînd de repetate ori în precomă diabetică. Concomitent cu creșterea necesarului insulinic a prezentat după administrarea injecțiilor de insulină tumefierea feței și a buzelor, prurit și erupții urticariene. Cu ocazia internării efectuate în anul 1963, în ciuda dozei de 180 U insulină glicemiile ei au oscilat între 400—550 mg%, glicozuriile între 120—140 g/24 ore, prezentînd uneori și acetonurie. Proba de sensibilitate la insulină efectuată cu 0.1 U/kilocorp i. v. nu a fost urmată de scăderea curbei glicemice; după administrarea intravenoasă de insulină, eosinofilia bolnavei s-a ridicat de la 5% la 14%, iar injecția intradermică de insulină a produs bule cutanate seroase cu conținut de celule eosinofile. Globulinele γ crescute (33,2%), colesterol 315 mg%, lipidemia 870 mg%. În vederea eliminării acetonuriei și a glicozuriilor excesive doza zilnică de insulină a fost crescută la 220 U, dozele mai mici fiind urmate de creșterea glicozuriei. Administrarea intravenoasă a insulinei, schimbarea preparatului, medicația cu sulfamide hipoglicemiante nu au redus necesarul insulinic. Ținînd seama de reacțiile alergice apărute după injectarea de insulină, eosinofilia și creșterea globulinelor γ — deși testarea anticorpilor nu a fost posibilă din motive tehnice — am considerat că este vorba de o rezistență insulinică cauzată de anticorpi antiinsulinici, instituînd corticoterapie conform unor date bibliografice (9, 13, 19, 27, 41, 44). Administrarea de 50 mg prednison, care a fost scăzut progresiv, a avut ca urmare scăderea necesarului insulinic începînd din ziua 8-a a tratamentului, ca din ziua 14-a consumul insulinic să se stabilească la 52 U. În acest timp glicemiile s-au normalizat, reacțiile alergice ale bolnavei au dispărut, în paralel cu modificarea analizelor de laborator: globulinele γ au scăzut la 20,2%, lipidemia la 560 mg%. Efectul favorabil a avut o durată de 14 luni. Din cauza creșterii progresive a necesarului insulinic la 160 U și a reapariției fenomenelor alergice am fost nevoiți să recurgem din nou la corticoterapie. După alte 9 luni consumul insulinic s-a ridicat din nou la 180 U. Cu această ocazie administrarea de 50 mg ACTH pe zi o combătut în mod prompt rezistența, necesarul insulinic al bolnavei nedepășind de trei ani de zile doza de 52—60 U. Cazul nostru confirmă părerea unor autori (8, 30), care preconizează instituirea corticoterapiei

în toate cazurile de insulino-rezistență, mai ales în prezența fenomenelor de alergie insulinică. Necesarul insulinic de 220 U a fost scăzut temporar cu prednison și în mod durabil cu ACTH. Menționăm că corticoizii nu acționează numai prin inhibarea formării de anticorpi antiinsulinici. Deși efectul diabetogen al hormonilor corticali pare a fi un fapt dovedit, există lucrări clinice și experimentale care confirmă ameliorarea toleranței glucidice la diabetici în urma prednisonului (48), creșterea insulinemiei libere la om (14), scăzând glicemia în unele cazuri de diabet (53). Administrat la animale excită secreția celulelor β (10, 24, 25).

2. În alte cazuri rezistența insulinică prin anticorpi poate fi influențată prin schimbarea preparatelor de insulină (7, 15, 34, 49). Bărbatul diabetic în etate de 40 de ani a fost echilibrat din anul 1964 cu 40 U insulină ordinară. Din luna noiembrie 1967 a prezentat o glicozurie masivă (peste 140 g/24 ore) și acetonurii permanente, necesitând cu ocazia internării din luna ianuarie 1968 majorarea dozelor insulince la 184 U. Nu a prezentat fenomene de alergie insulinică, electroforeza proteinelor a fost normală. Sensibilitatea la insulină absentă după administrarea de 0,1 U/kilocorp repetată cu 0,3 U/kilocorp insulină i. v. Medicația cu corticosteroizi, ACTH, sulfamide și biguanide nu a influențat necesarul insulinic. După încercarea mai multor preparate cu efect rapid, insulina retard Lente „Novo“ în doză zilnică de 40 U a echilibrat în mod stabil metabolismul glucidic. Și în cazul de mai sus rezistența s-a instalat probabil în urma formării de anticorpi specifici față de insulina exogenă. În aceste cazuri medicația ideală ar fi administrarea de insulină umană sau a celei porcine, a cărei structură chimică este apropiată de cea a omului. Totuși, varierea preparatelor modificate bovine sau mixte poate să suspende formarea de anticorpi neutralizanti.

3. Diabetul bolnavei în etate de 39 de ani a fost depistat în urma unei operații plastice vaginale, când au apărut deja fenomenele unei precome diabetice. Acetonuriile au fost eliminate printr-o doză de 112 U insulină, glicemiile de 350—500 mg% și glicozuriile de 120—140 g/24 ore nu au putut fi normalizate decît cu o doză de 300 U insulină. Sensibilitatea la insulină a fost absentă după 0,2 U/kilocorp. Varierea preparatelor nu a modificat consumul de insulină. După o perioadă de rezistență insulinică neinfluențabilă de 64 de zile am asociat sulfamidă hipoglicemiantă (Cicloral). Din prima zi a medicației s-a remarcat un efect dramatic: bolnava a manifestat criză hipoglicemică, necesarul insulinic a scăzut brusc, ca după zece zile administrarea de insulină să fie suspendată. Bolnava, controlată frecvent, timp de 5 ani de zile a fost echilibrată cu 1 g Cicloral, în ultimii doi ani necesitînd însă din nou 32 U insulină.

Sulfamidele hipoglicemiante au fost recomandate deja în 1957 de către *Creutzfeldt* (11) în combaterea rezistenței insulince; de atunci mai mulți autori (3, 6, 36, 40, 50) au confirmat rezultatele favorabile. *Daweke* (12), conform cazului prezentat de noi, consideră sulfamidele anti-diabetice eficiente în rezistența instalată mai recent. Mecanismul de acțiune a tolbutamidei în insulino-rezistență nu este elucidat; este discutabil dacă poate să elibereze insulina din legătura cu anticorpii (26). Sînt remarcabile observațiile lui *Hasselblatt* (23) confirmate de *Otto* și colab. (42), conform cărora sulfamidele eliberează și activează insulina legată de anticorpi, sau inhibă legarea ei de anticorpi. După ambele ipoteze sulfamidă crește ILA și sensibilitatea la insulină.

4. Bolnavul etilic cronic în etate de 38 de ani a fost internat în anul 1966 pentru un ulcer duodenal, cînd s-a depistat concomitent și un diabet. Glicemii 400—500 mg%, glicozurii 80—130 g pe zi. Echilibrarea metabolismului glucidic a fost realizabilă cu 336 U insulină ordinară. Lipsa sensibilității la insulină după 0,1 U și 0,2 U/kilocorp i. v. Dezalcoolizarea, tratamentul ulcerului duodenal, varierea insulinelor, sulfamidele hipoglicemiante, corticosteroizii nu au limitat consumul insulinic timp de trei luni de zile. Prin asocierea de biguanidă (*Meguan* „Tableta“) dozele de insulină au putut fi reduse la 108 U insulină ordinară, schimbate apoi la 72 U insulină zinc. Omiterea arbitrară a biguanidei de către bolnav a avut ca rezultat prompt agravarea metabolismului glucidic. În anii următori, urmînd tra-

tamentul menționat, necesarul insulenic a rămas stabil, în ciuda modului de viață dezordonat al bolnavului.

Nu dispunem de date bibliografice numeroase asupra tratamentului rezistenței insulnice cu biguanide (2, 22, 38, 40). *Bányász* (2) a comunicat 10 cazuri tratate cu biguanidă, la 9 din ele obținând rezultate favorabile. Modul de acțiune farmacodinamic a biguanidei este încă discutat. Spre deosebire de concepția veche, ea nu acționează prin inhibarea proceselor aerobe și prin accentuarea glicolizei, ci inhibă resorbția intestinală a glucidelor, crește utilizarea periferică a glucozei; prin ameliorarea oxidării glucozei și a permeabilității celulare, are o acțiune similară insulinei, deși ea nu scade glicemiile în absența insulinei endogene sau a celei exogene. Exercițiul are un efect anabolic asupra metabolismului proteic. Presupunem că în ultimă instanță, crescând sensibilitatea țesuturilor față de insulină, Meguanul este în stare să influențeze și unele cazuri de insulinorezistență.

5. Diabetul unei bolnave obeze în etate de 43 de ani a fost tratat din anul 1958 cu 40 U insulină ordinară. Din cauza acetonuriilor frecvente doza insulinică a fost crescută la 80 U, în decursul ultimelor 6 luni. În luna februarie 1968, glicemii peste 500 mg%, glicozurii de 90—130 g/24 ore acetonă ++++. Echilibrarea metabolismului a necesitat 232 U insulină ordinară. Sensibilitatea la insulină după 0.2 U/kilogram corp i. v.: 312—293—288—293—306 mg%. Varierea preparatelor, administrarea intravenoasă de insulină, tolbutamida, biguanida nu au ameliorat metabolismul glucidic, iar corticoterapia a avut drept urmare apariția acetonuriei. După 83 de zile de insucces, în urma experiențelor noastre efectuate în prezent (21), am opinat pentru încercarea paraoxipropiofenonei (Frénantol, „Laroche Navarron”, 1 tabl.: 0.5 g paraoxypropiofenon). Administrând timp de 10 zile 3 g, apoi 1.5 g Frénantol dozele de insulină au putut fi reduse la 72 U, a devenit aglicozurică și cu glicemii sub 170 mg%. După suspendarea medicației cu Frénantol, necesarul insulenic s-a ridicat iarăși la 120 U. Menționăm aici și cazul unei bolnave de 55 de ani, al cărei consum zilnic de 130 U insulină s-a putut elimina complet, bolnava fiind echilibrată cu preparatul Diabinese.

Influența sistemului hipofizo-suprarenal asupra metabolismului hidrocarbonat este bine cunoscută. Extirparea chirurgicală a hipofizei, secționarea pedicolului ei, radioterapia sau implantarea de Yttriu⁹⁰, precum și suprarenalectomia bilaterală ameliorează angiopatia și retinopatia diabetică, în timp ce administrarea de corticosteroizi agravează aceste afecțiuni. Antagonismul insulenic pus în evidență de *Wallance-Owen* (55, 54), căruia i se atribuie un rol în etiologia diabetului precum și în unele cazuri de rezistență insulinică primară, își exercită acțiunea în caz de integritate funcțională a sistemului hipofizo-suprarenal. În urma acestor considerente se poate presupune că substanțele frenatoare ale hipofizei anterioare, cum este paraoxipropiofenona, să amelioreze metabolismul glucidic. Totuși, în literatura de specialitate se găsesc date sporadice (5, 37, 43, 45, 47) asupra utilizării Frénantolului în diabetul zaharat, iar în rezistența la insulină — după informațiile noastre bibliografice — nu a fost încă utilizat. Dintre cei 40 de diabetici tratați de noi cu Frénantol (21), la 28 din ei metabolismul glucidic a fost ameliorat, mai ales la cei cu necesar mare insulenic, între ei fiind și două cazuri de insulinorezistență. Observații ulterioare mai ample vor stabili locul acestei substanțe în terapeutică diabetului.

Concluzii

Trecând în revistă unele date bibliografice referitoare la tratamentul insulinorezistenței, precum și învățămintele culese din cauzistica noastră, considerăm că sindromul poli-etologic al rezistenței la insulină impune o individualizare terapeutică deosebită. În prezența alergiei insulince sau de anticorpi antiinsulinici, chiar și în caz de suspiciune clinică întemeiată a acestora, administrarea de hormoni corticoizi și — de ACTH, varierea adecvată

a preparatelor insulinice poate rezolva insulinorezistența. În cazurile în care formarea de anticorpi nu este verificată, precum și în cazurile mai recente de insulinorezistență sulfamidele hipoglicemizante și biguanida pot fi utile. În unele cazuri administrarea de substanțe frenatoare ale hipofizei anterioare pot combate temporar rezistența insulinică, observație care nu a fost încă publicată în literatura studiată de noi.

Sosit la redacție: 5 august 1968.

Bibliografie

1. ARQUILLA E. R., STAVITSKY A. B.: J. Clin. Invest. (1956), 35, 458; 2. BÁNYÁSZ T.: Orv. Hetil. (1966), 107, 1980; 3. BARETT J., BOSHELL B. R.: Diabetes (1962), 11, 35; 4. BERSON S. A., YALOW P. S., BAUMANN A., ROTSCHEID K. NEWERLY: J. Clin. Invest. (1956), 35, 170; 5. BERTRAM F.: Voeding. (1952), 13, 604; 6. BORNEMISZA P.: Med. Int. (1962), 14, 128; 7. BOSHELL B. R.: Cit. Magyar; 8. BRETÁN M.: Orvostovábbképzés (1965), 15, 174; 9. BURKART F. G., HARTMANN G., FRANKHAUSER I., KOLLER F.: Schweiz. Med. Wschr. (1963), 93, 1247; 10. CAMPBELL J., RASTOGI K. S., HAUSLER H. R.: Endocrinology (1966), 79, 749; 11. CREUTZFELDT W., SCHLAGINTWEIT S.: Dtsch. Med. Wschr. (1957), 82, 1539; 12. DAWEKE H.: Dtsch. Med. Wschr. (1966), 91, 973; 13. DAWEKE H., BACH I.: Klin. Wschr. (1963), 41, 257; 14. DORBRZANSKI T.: Endocr. pol. (1964), 15, 395; 15. FELDMAN R.: Am. J. Med. (1964), 35, 411; 16. FIELD J. B.: Am. Rev. Med. (1963), 13, 846; 17. FIELD J. B.: J. Clin. Invest. (1961), 40, 1642; 18. FIELD J. B., WOODSON M. L.: J. Clin. Invest. (1959), 38, 551; 19. FIELD J. B.: Diabetes (1962), 11, 165; 20. FRIENDLANDER E. O., BRYANT M. D.: Am. J. Med. (1959), 26, 139; 21. HADNÁGY CS., BORNEMISZA P.: sub tipar; 22. HAMEL G. A., KRALL L. P.: cit. Bányász; 23. HASSELBLATT A.: Fortschritte der Diabetesforschung, Thieme, Stuttgart (1963), 57; 24. HOUSSAY B. A., RODRIGUEZ R. R., CARDERA A. F.: Endocrinology (1954), 54, 550; 25. KAYE M., Mc GARRY E., ROSENFELD I.: Diabetes (1955), 14, 134; 26. KERF L., CREUTZFELD W., STEINBILDER H.: Fortschritte der Diabetesforschung Thieme, Stuttgart 1963, 57; 27. KLEBERG J., DIENGOTT D., GOTTFRIED J.: Clin. Endocrin. (1956), 16, 680; 28. KODEJSZKO E., OKMINSKY W.: Pol. Arch. Med. wewnet. (1956), 16, 680; 29. LAZARUS S. G., BENCOSME S. A.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (1955), 89, 114; 30. LEHOCZKY D.: Orvostovábbképzés (1965), 15, 174; 31. LEONARDS J. R., MARTIN T.J.R.: Cit. Field; 32. MAGYAR I.: Diabetes mellitus, Medicina, Budapest, 1963; 33. MAGYAR I.: 4-e Congr. de la Fed. internat. du Diabète Genève (1961), 1, 653; 34. MAGYAR I., LEHOCZKY D., MÁRTON I.: Orv. Hetil. (1965), 106, 289; 35. MARTIN W. P.: J. Clin. Endocrin. (1941), 1, 387; 36. MENCZEL I., DIENGOTT D.: Isr. Med. J. (1959), 18, 128; 37. MICHEL B., DERICKE-MAVIER M.: Inform. Thérap. (1963), 4, 28; 38. MOLNÁR G. D., STREIBEL J. L.: Cit. Bányász; 39. MOLONEY P. J., CAVAL N.: Biochim. J. (1955), 59, 179; 40. MORSE H. H.: J. Clin. Endocrin. (1961), 21, 583; 41. OAKLEY W. G., FIELD J. B., SOWTON G. E., RIGBY B., CUNLIFFE H. C.: Brit. Med. J. (1959), 1, 1601; 42. OTTO H., KÖRNER A.: Fortschritte der Diabetesforschung, Thieme, Stuttgart 1963, 62; 43. PAES E.: Cahiers Med. d'Auvergne, 237, VII, 54; 44. PALUMBO P. J., MOLNÁR G. D.: Mayo. Clin. Proc. (1964), 39, 161; 45. PANZERA G.: Rif. Med. (1956), 70, 646, ref. Excerpta Med. (1957), VI, 2183; 46. PRESLAND J. R., TODD C. M.: Cit. Field; 47. SACCHSE B.: Med. Klin. (1954), 49, 1254; 48. SAVAL VIDAL F.: Med. Clin. (Barcelona), (1966), 26, 405, ref. Excerpta Med. (1958), III, 12.302; 49. SEIGE K.: Diabetes Mellitus Thieme, Leipzig, 1967; 50. SEGRE E. J.: Metabolism (1962), 11, 262; 51. SHIPP J. C.: Diabetes (1961), 10, 1; 52. SYDNEY S., LAZARUS S. G., BRUNO v. VOLK: A.M.A. Arch. Path. (1959), 67, 4506; 53. TOLOMELLI E., PELLEGRINI R.: Endocr. Sci. Constit. (1956), 23, 183; 54. WALLANCE OWEN J., LILLEY M. D.: Lancet (1961), 1, 804; 55. WALLANCE OWEN J.: Fortschritte der Diabetesforschung, Thieme, Stuttgart 1963, 10; 56. YALOW R. S., BERSON S. A.: Am. J. Med. (1961), 31, 882.