

TULBURĂRI ALE METABOLISMULUI GLUCIDIC LA COPII CU VĂRSĂTURI ACETONEMICE

dr. C. Rusnac, dr. Catrinel Rusnac, dr. Vera Nussbaum

Existenţa unor anomalii privind metabolismul hidraţilor de carbon la copiii cu vărsături incoercibile, survenind în crize repetate (sindrom descris de Samuel Gee în 1882), a fost presupusă de Marfan încă din 1926, o dată cu punerea în evidenţă a acetonemiei şi respectiv a acetonuriei. Presupunerea lui Marfan, deşi lesne de înţeles în acest context clinico-biologic, nu a fost confirmată decît după 1953, o dată cu lucrările şcolii lui Debré şi Royer. Dar, faţă de amploarea tulburărilor hidroelectrolitice şi ale metabolismului lipidic, anomaliiile metabolismului glucidic au rămas şi după această dată pe un plan secundar, fără a li se stabili valoarea reală şi cauza generatoare.

Astfel, Debré şi Royer (cit. de 15), ca şi alţi autori (2, 12, 19), vorbesc mai ales de o stare de hipoglicemie la copiii cu vărsături acetonemice atît periodice, cît şi secundare; în acelaşi timp, nu este exclusă însă nici posibilitatea apariţiei unei hiperglicemii (2 cazuri publicate de Salomonsen în 1958, cu glicemii maximele de 400 şi respectiv 276 mg%), ca şi existenţa de glicemii normale (15). Cit priveşte toleranţa la glucide a acestor copii, toţi cercetătorii sînt de acord că ea este scăzută (hiperglicemie alimentară), iar sensibilitatea la insulină este anormală (hipoglicemie intensă) (2). Drept cauză a perturbărilor amintite s-au incriminat în general anomalii secretorii pancreatice beta-celulare, expresie a unor dereglări centrale neuroendocrine (10, 19, 22).

Aceste cunoştinţe au trebuit să fie însă revizuite în ultimii 10 ani şi aşezate pe baze noi fiziopatologice, drept urmare a înţelegerii mai juste a interrelaţiilor dintre metabolismul glucidic şi cel lipidic (ciclul glucoză-acizi graşi). Astfel, în lumina cercetărilor recente ale şcolii din Cambridge cu privire la aceste interrelaţii (Randle şi colab., 18), tulburările metabolismului glucidic din vărsăturile acetone-mice capătă o semnificaţie nouă, cu totul deosebită, oferind în prezent un plus de interes acestor vărsături.

În lucrarea de faţă, redăm constatările noastre cu privire la unele anomalii ale metabolismului glucidic la copiii cu vărsături acetonemice.

Material și metoda

Au fost investigați un număr de 40 de copii cu vărsături acetonemice atit în timpul crizelor de vărsături, cit și în afara lor, în plină stare de sănătate. Dintre acești copii, 20 prezentau boala vărsăturilor acetonemice (diagnostic pus pe baza criteriilor stabilite de *Royer și Lestradet*, cit. de 20), iar ceilalți 20, vărsături acetonemice simptomatice în cadrul altor afecțiuni.

Distribuirea copiilor ca sex și vîrstă a fost următoarea: 12 fete și 8 băieți, între 4 și 8 ani (vîrsta medie 5,8 ani), pentru prima grupă: 11 fete și 9 băieți între 4 și 9 ani (vîrsta medie 5,9 ani), pentru cea de a 2-a grupă. Nu au fost incluși, în lotul nostru de studiu, bolnavi cu tulburări ale funcțiilor hepatice, renale, endocrine sau cu alte afecțiuni care ar fi putut influența metabolismul hidraților de carbon.

Acestor copii li s-a determinat glicemia à jeun, după care li s-a injectat intravenos dintr-o soluție de glucoză 40%, 15 g/m² de suprafață corporală, după metoda lui *Doussset* (8). În continuare s-a determinat glicemia la intervale de 15 minute, timp de o oră. Glucoza sanguină a fost dozată după metoda *Hagedorn-Jensen* (valori normale între 70 și 110 mg%).

Am ales testul de încărcare cu glucoză pe cale intravenoasă nu numai din cauza vărsăturilor, dar și pentru a exclude o serie de alți factori digestivi care pot altera procesul de absorbție intestinală a glucozei (motilitate, pH, floră etc.). În plus, această probă ne-a permis analiza matematică a curbelor obținute, cu determinarea constantei K, a cărei valoare exprimă măsura utilizării glucozei de către țesuturi sub acțiunea insulinei plasmatiche (4).

Pentru comparație am efectuat proba de încărcare intravenoasă cu glucoză și la 10 copii sănătoși, de aceeași vîrstă și sex ca cei bolnavi.

După datele prezentate în tabelul nr. 1 și figura nr. 1, rezultă că la cei 40 de copii cu vărsături acetonemice s-au pus în evidență — în timpul crizelor de vărsături — următoarele tulburări ale metabolismului glucidic:

Tabelul nr. 1

Natura bolii	Numărul cazurilor	Vîrsta medie (în ani)	Glicemia à jeun (mg %)		Proba de încărcare cu glucoză		K. (val. medie)
			între 60—70	între 70—110	normală	anormală	
Cu boala vărsăturilor acetonemice	20	5,8	15	5	3	17	0,96
Cu vărsături acetonemice simptomatice	20	5,9	12	8	5	15	1,22

1. La 27 de copii (67,5 %) valorile glicemiei à jeun s-au situat între 60 și 70 mg%, ceea ce denotă o tendință ușoară la hipoglicemie; la restul copiilor am găsit valori normale; nici un copil nu a prezentat hiperglicemie à jeun.

2. La 32 de copii (80 %) curba hiperglicemică după proba de încărcare pe cale intravenoasă a fost anormală, panta ei de coborîre avînd un aspect de tip diabetic, fără ca glicemia de la o oră să revină la valoarea inițială.

3. La toți copiii cu vărsături acetonemice coeficientul utilizării periferice a glucozei (K) a fost diminuat sub valoarea medie de 2,40, găsită de noi la copiii sănătoși, ceea ce confirmă existența unui proces de diabetizare indicat și de comportarea curbei hiperglicemice.

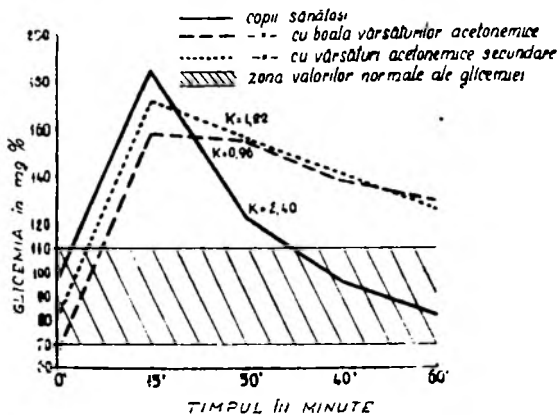


Fig. nr. 1: Curbele mediei aritmetice a glicemiei după încărcarea i.v. cu glucoză, la copiii sănătoși, la copiii cu vărsături acetonemice secundare și cu boala vărsăturilor acetonemice

4. Există se pare o oarecare diferență între cele două categorii de copii cu vărsături acetonemice în ce privește anomalile constatate. Astfel, la copiii cu boala vărsăturilor acetonemice, valori ale glicemiei à jeun sub 70 mg %, au fost mai frecvent întâlnite și mai apropiate de 60 mg %; curba hiperglicemică după încărcarea intravenoasă a avut un caracter diabetic mai pronunțat, iar constanta K a fost mult mai scăzută la acești copii (valoare medie 0,96, față de 1,22 la copiii că vărsături acetonemice simptomatice).

În perioadele dintre crizele de cetoză atât copiii cu vărsături periodice, cât și cei cu vărsături simptomatice, au prezentat o stare normală a metabolismului glucidic, atât în privința valorilor glicemiei à jeun, cât și a răspunsului la proba de încărcare cu glucoză.

Discuții

Ad. 1. Rezultatele noastre, privind valorile glicemiei à jeun la copiii cu vărsături acetonemice, confirmă în general datele din literatură. Rossi (cit. de 19) deosebește în perioada de criză două faze: o primă fază în care paralel cu acumularea corpiilor cetonică se produce o scădere a zahărului sanguin și o a doua, după ziua a 3-a, a 4-a, când reducerea cetozei antrenează o revenire la normal a nivelului glicemiei. Această disociație a celor două curbe — glicemică și cetonică — este remarcată și de Krainick (cit. de 12), iar Versé (22) comparând copiii cu vărsături acetonemice, boală și simptom, găsește că disociația între valoarea cetozei și nivelul sanguin al glucozei este mai mare în primul caz. Luind drept criteriu de diferențiere vârsta, Schwarz Tiene (21) stabilește că la copiii sub 5 ani, suferind de acetonemie, nivelul glicemiei scade progresiv și mai mult decât la cei cu vârsta de peste 7 ani, la care glicemia scade mai puțin, iar după 24 de ore tinde să revină deja la normal.

Aceste date referitoare la relația dintre corpiii cetonică și zahărul sanguin adus elemente noi și în ce privește explicarea mecanismului hipoglicemiei la copiii cu vărsături acetonemice. Se știe că la început, variațiile glicemiei au fost considerate pendinte de modificările insulinei plasmatică, cu atât mai mult, cu cât lucrările ulterioare (7, 11) au demonstrat că hiperacetonemia ar stimula celulele beta-pancreatice. Însă, nivelul insulinei plasmatică nu a fost găsit modificat la copiii cu vărsături acetonemice sau la cei supuși la post, ori dietă cetogenă, cu toate valorile crescute ale cetonemiei (21).

S-a incriminat acțiunea de inhibare a mobilizării lipidelor de către corpiii cetonică — acțiunea demonstrată in vitro de Björntorp în 1966 (3) — și care ar avea

drept rezultat o hiperutilizare a glucidelor în scop energetic și ca atare, o scădere a lor în sînge. Dar este cunoscut că tocmai în aceste stări de hiperconemie sînt crescuți și acizii grași liberi (A.G.L.) în sînge. În final, se pare că hipoglicemia copiilor cu vărsături acetonemice ține pe de o parte de epuizarea rezervelor hepatice de glicogen, iar pe de altă parte de reducerea neoglucogenezei (21).

Ad. 2. Cît privește scăderea toleranței la glucoză a copiilor cu vărsături acetonemice, respectiv reacția hiperglicemică de tip diabetic ce apare după proba de încărcare cu glucoză și aici discuțiile au fost numeroase și contradictorii. Desigur, prima ipoteză și cea mai tentantă a fost aceea a unui hipoinsulinism (de altfel infirmat, 21), dar nu au lipsit nici alte explicații, precum intervenția acidozei (23) și a hipototazemiei (16), factori capabili să scadă și ei toleranța la glucoză. Se pare însă că, adevărata cauză a fenomenului de diabetizare a curbelor de toleranță la glucoză, întîlnite la copiii cu vărsături acetonemice, ca și în oricare alte stări de inanție (post sau foame), nu este alta decît hipoutilizarea glucidică produsă prin hiperutilizarea preferențială a A.G.L. și a corpiilor cetonici la nivelul mușchilor. Într-adevăr, *Newsholme, Randle și Manchester* (14), în 1962, au arătat că la nivelul celulelor mușchiulare, între utilizarea glucozei pe de o parte și utilizarea A.G.L. și a corpiilor cetonici pe de altă parte, există o competiție care ar putea să aibă o importanță covârșitoare privind înțelegerea și realizarea procesului de diabetizare. În esență, autorii mai sus-citați au demonstrat că utilizarea A.G.L., a corpiilor cetonici și a piruvatului la nivelul mușchiului cardiac inhibă intrarea glucozei și degradarea ei pe calea Embden-Meyerhoff, prin blocarea enzimelor fosforilante ale acestei căi: hexokinaza și fosfofructokinaza (14).

Aceste date au fost confirmate la copiii cu boala vărsăturilor acetonemice și cu vărsături acetonemice simptomatice de către *Schwarz Tiene* (21) care găsește în perioada de criză a vărsăturilor cu acetonemie intensă, paralel cu niveluri crescute de A.G.L. și corpi cetonici, curbe hiperglicemice de tip diabetic după proba de încărcare cu glucoză.

Studiind procesul de diabetizare secundar mobilizării de A.G.L. la adulții obezi supuși timp de două zile la inanție *Milcu și Belloiu* (13), găsec că acest proces ar fi în strînsă corelație nu atît cu creșterea concentrației de A.G.L. și corpi cetonici în sînge, cît mai ales cu viteza de inhibiție a hiperutilizării de A.G.L. indusă prin inanție. Astfel, acești autori au demonstrat că, în cazul în care panta de A.G.L., după două zile de inanție, scade vertiginos după administrare de glucoză, aproape că nu există de loc „diabetizare” a curbelor de toleranță glucidică și invers. o pantă de A.G.L. foarte lentă coincide cu o diabetizare maximă. Acest lucru ar putea explica comportarea normală a unora dintre curbele noastre de încărcare cu glucoză.

Ad. 3. La toți copiii cu vărsături acetonemice, ca și la cei supuși la post sau la un regim ceten, *Schwarz Tiene* găsește o neta diminuare a coeficientului utilizării periferice a glucozei (K), ceea ce confirmă întrul totu și datele noastre. După cum se știe, la copiii cu diabet indicele K scade sub valorile întîlnite la copiii sănătoși. *Chaptal* (4) dă, de pildă, următoarele valori normale ale indicelui K: 2,4 sub 12 ani și 1,7 peste 12 ani. *Conard și colab.* (5) la un grup de 89 de copii sănătoși între 15 luni și 15 ani, au găsit un indice K mediu de 2,77. La cei 10 copii sănătoși investigați de noi, indicele K mediu a fost de 2,40. Valorile medii ale constantei K, găsite de noi la copiii cu vărsături acetonemice, reprezintă un argument în plus în sprijinul existenței unui proces de diabetizare periferică la acești bolnavi.

Ad. 4. Diferențele constatate la copiii cu vărsături acetonemice, boală și simptom, în ceea ce privește parametrii metabolismului glucidic studiați, sînt reale și ele au fost observate și de alți autori (2, 12, 15, 22). *Schwarz Tiene* (21), cercetînd reacția celor două categorii de bolnavi la o dietă cetenă, găsește că tendința la hiperconemie, hipoglicemie și la dispariția glicogenului hepatic este mai marcată și mai rapidă la primii, ceea ce dovedește că bolnavii cu vărsături acetonemice periodice au o constituție particulară, cu o labilitate mai mare a reglării metabolismului glicolipidic.

Anomaliile metabolismului glucidic întâlnite la copiii cu vărsături acetone-mice seamănă — chiar dacă sînt tranzitorii — cu cele care caracterizează diabetul în faza sa chimică, sau după *Schwarz Tiene* cu o stare semidiabetică. Ele sînt în general alterațiile glicolipidice care apar în orice stare de inaniție, post sau foame (clasicul diabet de inaniție), la copil avînd un caracter mai exploziv, dată fiind tendința marcată la cetoză și sensibilitate crescută la inaniție. Acest caracter exploziv și pasager i-a făcut pe autorii germani să-l denumească — diabet în foc de paie („Strohfeuerdiabetes“) (9).

Cit privește riscul apariției unui diabet zaharat la copiii cu vărsături acetone-mice, acesta se pare că nu există, atît după datele din literatură (2, 15, 19), cit și după constatarea că nici unul dintre copiii cu diabet dispensarizați de clinica noastră nu au avut în antecedente (sau în familie) vărsături acetone-mice (17).

Concluzii

Investigînd metabolismul glucidic la 40 de copii cu vărsături acetone-mice — comparativ cu 10 martori sănătoși — am constatat următoarele:

1. În perioadele de cetoză și vărsături acești copii au prezentat o tendință la hipoglicemie la jeun, o curbă anormală (de tip diabetic) la proba de încărcare intravenoasă cu glucoză și o diminuare a coeficientului utilizării periferice a glucozei.

2. La copiii cu boala vărsăturilor acetone-mice aceste tulburări au fost mai exprimate decît la cei cu vărsături acetone-mice simptomatice.

3. În afară de crizelor de vărsături și acetone-mie, în plină stare de sănătate, investigarea metabolismului glucidic a dat rezultate normale la ambele categorii de copii.

4. Date fiind rezultatele negative privind investigarea anamnetică a copiilor cu diabet dispensarizați de clinica noastră — rezultate conforme și cu datele din literatură — se poate conchide că tulburările metabolismului glucidic întâlnite la copiii cu vărsături acetone-mice nu constituie un factor de risc în determinarea unui diabet zaharat la acești copii.

Sosit la redacție: 23 februarie 1971.

Bibliografie

1. ABOU R., LESTRADET H., AZERAD E.: Presse Méd. (1955), 17, 333; 2. ALISON M.: Rev. Méd. de Dijon (1966), 2, 81; 3. BJÖRNTORP P.: J. Lipid. Res. (1966), 7, 621; 4. CHAPTAL J., JEAN R., GUILLAUMOT R., MOREL G.: La Méd. Inf. (1964), 9, 545; 5. CONARD V., FRANCKSON J., BASTENIE P. A., KOVÁCS K.: Arch. Int. Pharmacodyn. (1953), 93, 277; 6. CONARD V.: Acta gastroentérol. Belg. (1955), 18, 655; 7. DEL GUERCIO M. J., CHIUMELLO G.: Pediatria (1966), 74, 957; 8. DOUSSET A.: Gaz. Méd. Franc. (1960), 1, 1523; 9. FANCONI G., WALLGREN A. (sub redacție): Manual de Pediatrie Ed. Med. București, 1965, 215; 10. LANG G.: Wschr. Kinderheilk. (1963), 5, 161; 11. MEBANE D., MADISON L. L.: J. Lab. Clin. Med. (1964), 63, 177; 12. MENGER W., BREZOWSKY H.: Monatschr. Kinderheilk. (1968), 116, 427; 13. MILCU ȘT., BELLOIU D.: Viața med. (1964), 24, 1625; 14. NEWSHOLME E. A., RANDLE P. J., MANCHESTER K. L.: Nature (1962), 193, 270; 15. PILLOUD P., MEGEVAND A.: Méd. Hyg. (1965), 678, 231; 16. PUSKÁS GH., NUSSBAUM VERA, INDIG BIANCA: Pediatria (1968), 4, 299; 17. PUSKÁS GH., INDIG BIANCA, METZ OLGA: Pediatria (1968), 4, 309; 18. RANDLE P. J., HALES C. N., GARLAND P. B., NEWSHOLME E. A.: Lancet (1963), 1, 785; 19. ROMINGER E.: Arch. Kinderheilk. (1963), 168, 105; 20. RUSNAC C., RUSNAC CATRINEL, METZ OLGA, KANDLER ERICA: Pediatria (1970), 4, 355; 21. SCHWARZ TIENE E.: Helv. Paediatr. Acta (1967), 2, 230; 22. VERSE H.: Z. Kinderheilk. (1961), 2, 137; 23. WALKER B. G., PHEAR D. N., MARTIN F. I. R., BAIRD C. W.: Lancet (1963), 2, 964.