

SULFAMIDELE (INVENOLUL) * IN TRATAMENTUL DIABETULUI

Váradi Károly

Incepînd din 1942 mulți cercetători au sintetizat derivații sulfamidici, sub a căror acțiune secundară scade nivelul glicemiei. *M. Jambon* (1) a administrat para-amino-benzoi-isopropyl-thio-diazol unor bolnavi suferind de febră tifoidă. Acest preparat a avut ca efect o stare gravă de hipoglicemie, tratabilă prin glucoză administrată intravenos. *A. Loubatières* (2) a examinat această substanță și pe cale experimentală și a constatat că la animalele depancreatizate nu apare hipoglicemia, apare însă la cele hipofizectomizate, deci punctul de atac al preparatului este pancreasul endocrin. Acest autor a crezut că mecanismul de acțiune a preparatului constă în stimularea producerii de insulină.

În 1946 *K. K. Chen*, *R. C. Anderson* și *N. Maze* (3) au găsit că și sulfanyl-amido-cyclopropyl-tiazolul are un efect hipoglicemizant. *Holt* și colab. (4) au studiat para-aminobenzol-isopropyl-thiodiazolul examinat de *Jambon* și *Loubatières* și cu ajutorul procedurii de colorare *Gömöri*, au arătat că sub acțiunea lui scade proporția celulelor alfa ale insulelor lui Langerhans față de a celulelor beta, iar la administrarea unor doze mai mari, celulele alfa dispar chiar cu totul. Rezultatele acestor experiențe au fost publicate abia în 1955. Tot în 1955, *Franke* și *Fuchs* (5) aplicînd o nouă sulfamidă cu efect persistent, N_1 sulfanilyl — N_2 butilcarbamid (BZ55) au ajuns tot la hipoglicemie. Substanța este absorbită de tubulii renali, fapt pentru care nivelul sanguin al substanței se menține timp mai îndelungat. Acești autori au încercat pentru prima dată să trateze în acest fel bolnavii diabetici. *F. Bertram*, *E. Benfeld* și *H. Otto* (6)

* În clinica noastră am avut ocazia să încercăm preparatul Invenol, pus în circulație de fabrica Hoechst. Preparate asemănătoare mai sînt BZ55, D860, și Nadisan-Boehrîn preparate germane și Midosal, elvețian.

au fost primii care au publicat comunicări în legătură cu un lot mai mare de bolnavi. Rezultate asemănătoare au fost publicate și de elvețianul R. Heggin (7), care a aplicat preparatul produs Cilag denumit Midosal.

Mecanismul de acțiune a preparatelor sulfamidice, care scad nivelul glicemiei nu este pe deplin clarificat, dar ipoteza autorilor germani pare foarte verosimilă. *Ferner* a presupus încă în 1951 că în afara lipsei de insulină, diabetul mai poate fi cauzat și de producția sporită de glucagon a celulelor alfa ale insulelor lui Langerhans. Hormonul, a cărui identitate cu lipocaicul lui Dragstedt este posibilă dar neconfirmată, ia parte la reglarea nivelului glicemiei ca un antagonist al insulinei. În examinări efectuate pe copii sănătoși (9) 20 gamma de glucagon pe kg corp a dus la o creștere medie de 54 mg a nivelului glicemiei. Mecanismul lui de acțiune constă probabil în activitatea enzimei glicogenolitice. Pentru activizarea cu acid fosforic a fermentului inactiv, s-a utilizat radio-fosfor. Glucagonul favorizează această sinteză (10). Descoperirea hormonului antagonist al insulinei din pancreas, explică faptul că diabetul cînelui pancrea-tectomizat este mai puțin grav decît forma mai gravă a diabetului uman, și poate fi influențat cu mult mai puțină insulină. Acest fenomen (11) poate fi urmărit și la omul pancrea-tectomizat.

Bertram și colab. presupun că sulfamidele provocatoare de hipoglicemie inhibă procesele enzimatice de producere a glucagonului în celulele alfa ale insulelor. Această presupunere explică un specific al medicamentului și anume acela că este eficace în cazul unei anumite categorii de bolnavi, pe cîtă vreme este ineficace pentru alte categorii. Diabetul persoanelor tinere și al copiilor are la bază probabil o lipsă „adevărată” de insulină. În schimb diabetul bolnavilor mai în vîrstă, cu o constituție hiperstenică are un caracter de contrareglare: există de fapt o producție de insulină, dar hormonii antagoniști, în primul rînd producția sporită de glucagon împing glicemia în direcția diabetului. Diabetul de contrareglare care persistă de multă vreme se poate transforma în mod secundar într-un adevărat diabet cu lipsă de insulină, datorită extenuării celulelor beta producătoare de insulină, cauzată de o hiperfuncție instalată în urma hiperglicemiei persistente. Administrarea de durată a insulinei duce de asemenea la atrofierea celulelor beta. Invenolul nu este eficace nici în acest caz. Presupunerea amintită explică și faptul că administrarea invenolului poate suprima tratamentul cu insulină doar atunci cînd bolnavul respectă și pe mai departe regimul alimentar adecvat. Nu are voie să consume în special zahăr; alimentele conținînd amidon sînt în general mai bine tolerate de bolnavi, dar consumarea de zahăr dezechilibrează repede labilul lor metabolism al hidraților de carbon. Ipoteza amintită explică și acest fenomen: oscilațiile brusce ale nivelului glicemiei al căror efect dăunător în diabet este bine cunoscut, duc la supraîncărcarea celulelor beta, apoi la extenuarea lor, așa încît diabetul de contrareglare de la început se transformă în diabet cu lipsă de insulină.

Dacă acceptăm presupunerea conform căreia punctul de atac al sulfamidelor provocatoare de hipoglicemie este inhibarea producerii de glucagon, atunci vom înțelege de ce preparatul este eficace în cazul bolnavilor de constituție hiperstenică suferind de diabet de contrareglare și de ce este ineficace în cazul copiilor și al adulților astenici. Se va înțelege și faptul că preparatul nu are efect la acei bolnavi care au prezentat inițial un diabet de contrareglare și care sub influența îndelungată, de mai mulți ani a hiperglicemiei sau datorită administrării persistente a insulinei, eventual în urma consumării repetate de zahăr, prin mari oscilații ale nivelului glicemiei, în mod secundar diabetul de contrareglare s-a transformat în diabet prin lipsă de insulină.

Ne putem aștepta deci la un efect favorabil al invenolului dacă pancreasul bolnavului este în stare să secrete insulină: dacă secreția insulinei încetează (în mod primar sau secundar) invenolul singur nu este în stare să înlăture tulburările metabolismului hidraților de carbon.

În cele ce urmează sintetizăm datele din literatură privind experiențele clinice referitoare la aplicarea noilor medicamente.

— Invenolul (și celelalte preparate cu o structură chimică asemănătoare) are un efect foarte bun la anumite grupe de bolnavi, pe cînd în cazul altor grupe este mai puțin eficient sau de loc.

Nu o dată se pot obține rezultate frapante la bolnavii mai vîrstnici, trecuți de 40—50 ani, cu o constituție hiperstenică, dacă diabetul lor nu este mai vechi de 5—10 ani și dacă nu au fost tratați cu insulină mai mult decît 5 ani. Se comunică rezultate bune și în cazul tratamentului bolnavilor de diabet suferind de boala lui Cushing. În aceste cazuri efectul favorabil apare uneori chiar în prima zi, alte ori peste 2—5 zile. Cîteodată rezultatul este într-adevăr uimitor, se întîmplă ca, după un singur tratament de 10 zile, metabolismul glucidic să rămîină în echilibru luni de-a rîndul fără administrarea vreunui medicament.

Sînt mai puțin bune și constante rezultatele la majoritatea diabeticilor mai tineri de 40 de ani, în cazul bolnavilor care suferă de mai bine de 10 ani de diabet și la cei tratați cu insulină timp de peste 5 ani.

La o parte a bolnavilor, invenolul suprimă necesitatea administrării insulinei. Mai frecvent însă lipsindu-l pe bolnav de insulină, diabetul se agravează, nivelul glicemiei crește și uneori se instalează o acidoză. Totuși după o perioadă de administrare de invenol și în aceste cazuri, pentru menținerea echilibrului este necesară o doză mai mică de insulină decît înainte. Alte ori echilibrul metabolismului hidraților de carbon este asigurat printr-un tratament de durată cu doze mici de invenol.

Invenolul este ineficient în cazul copiilor, astenicilor, bolnavilor tineri cu o constituție leptosoma, al aceora la care diabetul se asociază cu hipertiroidism și în cazul diabeturilor acromegalici sau foarte înalți.

Medicamentul nu este indicat atunci cînd diabetul amenință cu un pericol imediat, cînd trebuie să ne străduim la obținerea unui efect rapid: în caz de acidoză, precomă, comă, boli infecțioase, supurații sau intervenții chirurgicale.

Administrarea invenolului se deosebește în mod specific de cea a insulinei. Pe cîtă vreme doza corespunzătoare de insulină trebuie să fie „dibuită” foarte precaut și pentru fiecare bolnav în parte, cantitatea necesară de sulfamidă cu efect hipoglicemicizant, conform observațiilor de pînă acum, este relativ independentă de gravitatea diabetului. În toate cazurile indicate trebuie să se aplice un tratament de cca 10—14 zile, administrînd zilnic de cite 5—3—2—2 etc. ori cite o tabletă de $\frac{1}{2}$ gr. S-au făcut experiențe și cu o doză dublă față de cea arătată dar aceasta a provocat simptome de hipoglicemie.

Introducerea tratamentului cu invenol, după insulină se poate face în două feluri: administrarea insulinei poate fi oprită dintr-o dată în prima zi a tratamentului cu invenol (noi am aplicat această metodă aproape în toate cazurile), sau timp de 3—4 zile cele două preparate pot fi administrate paralel. Avantajul metodei a doua este că nu lăsa pe bolnav nici pentru o zi fără medicație; dezavantajul ei constă în riscul apariției unei stări hipoglicemice, pe care invenolul singur nu o declanșează. Dacă situația bolnavului nu este prea gravă cu ocazia schimbării medicamentului, pentru o zi, poate fi suprimat orice tratament pentru ca prin determinarea nivelului glicemiei și a cantității glicozuriei să putem aprecia gravitatea bolii.

Nu avem încă directive unitare în ceea ce privește procedeele de după perioada de tratament cu invenol. După acest tratament o parte a bolnavilor se simt bine săptămîni și luni întregi, fără a primi vreun medicament, respectînd doar un anumit regim alimentar. La alți bolnavi după cîteva zile nivelul glicemiei începe să crească iar, și apare o glicozurie. În asemenea cazuri un al doilea tratament este tot atît de eficient ca și primul. În alte cazuri poate fi eficient o administrare mai îndelungată de invenol, zilnic, apoi tot la două zile cite o tabletă, timp mai îndelungat.

Toleranță. În general bolnavii suportă bine medicamentul. În materialul nostru nu am observat nicio dată intoleranță față de preparat. În nici unul din miile de cazuri comunicate în literatură nu s-au descris acuze gastro-intestinale sau cardio-vasculare. Taboul sanguin, viteza de sedimentare, tensiunea, funcțiile hepatice și renale nu se schimbă în cursul tratamentului, la fel nici funcția suprarenalelor și a tiroidei. Numai la trei dintre cei 30.000 de bolnavi (8) tratați în Germania s-a remarcat o granulocito-

penie care a disparut la încetarea administrării preparatului. Noi nu am constatat niciodată această complicație, după cum nu am observat nici dermatite. Conform datelor din literatură dermatitele pot surveni în ziua 1—3 a tratamentului.

În cele ce urmează prezentăm observațiile noastre personale.

La clinica medicală nr 1. din Tg.-Mureș, am tratat cu invenol 26 de diabetici. La 8 bolnavi am obținut rezultate foarte bune, metabolismul hidraților de carbon s-a echilibrat. Doi dintre ei după o scurtă cură cu invenol, aplicându-li-se doar un regim alimentar adecvat, se simt bine de 5, respectiv 3 luni, nu necesită nici insulină, nici invenol. La ceilalți 6 bolnavi, s-a dovedit a fi eficace administrarea mai îndelungată de invenol (zilnic $\frac{1}{2}$ —2 tablete). Am obținut rezultate mai puțin bune în 7 cazuri, medicamentul nu a suprimat nevoia de insulină, dar am putut reduce simțitor dozele de insulină (de exemplu în loc de 75 u. s-au dovedit a fi suficiente 25 u). Invenolul a fost ineficace în 7 cazuri, între bolnavii noștri au fost persoane tinere, persoane astenice, o parte dintre ei au suferit de diabet de mai mulți ani iar alții au fost tratați cu insulină de 5—14 ani. Ne-am convins și de faptul, că preparatul este ineficace în cazurile de acidoză. Nu am reușit să urmărim soarta a 4 bolnavi.

Prezentăm în mod sumar cîteva dintre cazurile noastre.

Bolnava L. J., de 34 de ani, casnica, suferă din 1950 de boală hipertonică: În mai 1956 prezintă polidipsie, poliurie și o uscăciune a mucoasei bucale. Are o glicozurie de 3%, glicemia atinge 160—170 mg%, colesterina serică atinge 220 mg%. Celelalte examinări au arătat valori normale. Datorită tratamentului cu invenol (5—3—2—2 etc. tabl.) glicozuria a dispărut, nivelul glicemiei a scăzut simțitor (72—88—141 mg%) și spre surprinderea noastră tensiunea arterială a scăzut de la 195—95 Hgmm la 130—85 Hgmm. La 5 luni, pe lângă un regim alimentar de 200 gr hidrați de carbon, 120 gr albume și 50 gr grăsimi, bolnava s-a simțit bine și fără ca să i se fi administrat insulină sau invenol, nivelul glicemiei i-a fost normal, fără acuze. Este demn de remarcat că acest rezultat foarte bun l-am obținut la o bolnavă relativ tină.

Bolnavul M. M. este de 49 ani, are o constituție stenică, prestează funcția de magaziner. Diabetul i s-a descoperit cu 5 săptămîni în urma. Datorită acuzelor sale stenocardice i s-au făcut mai multe examinări EKG care au pus în evidență tulburări de repolarizare (segmente ST sub nivelul izoelectric, T₂, T₃ negative). Glicemia zilnică a fost de 181—236—155 mg%, glicozuria de 3%, eliminarea zilnică fiind de 75 g. Echilibrul s-a putut menține greu administrîndu-i-se 80—90 U de insulină. A fost internat la clinica noastră cu indicația unui tratament cu invenol. După încetarea bruscă a administrării insulinei i-am aplicat obișnuitul tratament cu invenol. În urma acestuia în a 4-a zi nivelul glicemiei a fost de 99—145—110 mg%, iar urina nu mai conținea zahăr. După un tratament de 10 zile cu invenol, bolnavul nu mai primește nici un medicament; nivelul glicemiei se ridică treptat și apare și o glicozurie. Noul tratament cu invenol are din nou un efect bun dar nedurabil. Încercăm administrarea cronică a unei tablete pe zi: în timpul perioadei de observație de o lună nivelul glicemiei a oscilat între 99—166 mg%. Acuzele stenocardice s-au ameliorat.

Bolnavul W. P. de 50 de ani este mecanic la un cinematograf. Suferă de diabet de 17 ani. Pe lângă un regim dietetic de 7 ani primește zilnic 2×10 U insulină. În a doua zi a tratamentului cu invenol, nivelul glicemiei este de 110—113—97 mg%, nu are glicozurie, controlat fiind din 10 în 10 zile se constată pe lângă o glicemie de 115—141—106 mg% și o glicozurie de 2%: se pare că sub influența invenolului a scăzut pragul renal al zahărului. (Acest fenomen l-am observat și într-un al doilea caz.) Fără invenol metabolismul hidraților de carbon a continuat să se înrăutățească, a trebuit să-i administrăm insulină. După 5 luni, instalarea unui tratament cu invenol a avut din nou un efect favorabil.

Este de remarcat rezultatul instalat extrem de repede la un bolnav care suferea de 17 ani de un diabet ușor, care timp de 7 ani a fost tratat cu insulină. Cazul său demonstrează că încercarea aplicării tratamentului cu invenol este justificată și la bolnavii mai vechi.

Bolnavul Sz. K., de 51 ani, este avocat și suferă de diabet de 12 ani. I se administrează insulina de 10 ani, la început 10, apoi 30 U. Între timp 5 ani și-a făcut el singur injecțiile, fără ca să fie controlat, citeodata făcea pauze, alte ori își administra câte 40—60 U. A observat de mai multe ori fenomene hipoglicemice. La ambele palme se constată contractura Dupuytren, are zahăr și acetonă intens pozitive la fel și albumină. În fundul de ochi se remarcă o retinopatie diabetică. La gamba dreaptă se constată absența reflexului tendinos (polineurită diabetică). După un tratament de 5 zile cu insulina nivelul glicemiei a scăzut la 120 mg%. Oprind tratamentul cu insulina și instalându-se cel cu invenol, nivelul glicemiei s-a stabilit în jurul a 160 mg%.

Deci și bolnavii suferind de complicații diabetice neglijate reacționează deși mai puțin, totuși în mod incontestabil la tratamentul cu invenol. Se poate presupune că diabetul inițial de contrareglare a epuizat cu timpul și producerea de insulină.

Bolnavul Ma. M., de 43 ani, este de o constituție hiperstenică, suferă de diabet de numai 6 luni, în acest timp a slăbit de la 120 kg la 78 kg. Bea zilnic 4—6 kg apă și elimină tot atita urină, prezintă o glicozurie de 6%, eliminând zilnic 240 gr de glucoză. Nivelul glicemiei este zilnic de 170—240—182 mg%. În a 6-a zi a tratamentului cu invenol glicemia e de 79—82—98 mg%, nu mai are glicozurie și se simte foarte bine. La o lună după tratamentul cu invenol examenele de laborator au pus în evidență o înrăutățire a toleranței de zahăr. Luând zilnic 1/2 tabletă de invenol de 3 luni se simte din nou bine, și rezultatele examenelor de laborator arată echilibrul metabolismului glucidic.

Bolnava S. E., are 61 de ani. Suferă de diabet de 3 ani, a slăbit mult, elimină zilnic 5—6 kg de urină. În ziua internării elimină prin urină 80 gr de zahăr. Nivelul glicemiei este zilnic de 211—225—222 mg%. Aplicându-i-se un regim alimentar se ameliorează foarte puțin, în schimb se ameliorează simțitor după 30 U insulină pe zi. Oprind tratamentul cu insulină și aplicându-i tratamentul cu invenol, nivelul glicemiei este de 115—132—166 mg%, cu eliminarea de 10 gr zahăr. Bolnava a părăsit clinica într-o stare ameliorată, apoi am pierdut-o din vedere.

Bolnava B. A., de 62 ani, suferă de diabet de 18 ani, prezentind ca simptom inițial un prurit vulvar. Primește de 9 ani zilnic 20 U insulină. După internare, timp de 7 zile, pe lângă un regim dietetic și 20 U insulină, nivelul glicemiei oscilează între 160—260 mg%, prezentind o glicozurie de 2—0,2%. Acetona este negativă. Dat fiind că este suferindă de 18 ani și se află sub un tratament cu insulină de 9 ani, am încercat aplicarea tratamentului cu invenol fără speranțe prea mari. Rezultatul inițial a depășit așteptările noastre; glicemia oscila între 93—159, la părăsirea clinicii a fost de 93—111 mg%. Asupra rezultatelor tardive nu ne putem pronunța încă.

Bolnavul K. Gy., de 18 ani, suferă de diabet de la vârsta de 12 ani. Are o glicemie de 142—210—183 mg%. Echilibrul se poate menține cu 40 U insulină. Cu toate că conform datelor din literatură în cazul său nu ne-am putut aștepta la rezultate favorabile, am făcut totuși o încercare cu noul preparat, omițind în modul obișnuit administrarea insulinei. Chiar după primele două zile nivelul glicemiei a fost de 166—292—247 mg%, glicozuria a atins 3%, iar acetona a fost pozitivă. Bolnavul se plînge de o sete chinuitoare; starea sa făcînd necesară reînceperea administrării insulinei.

Bolnava Sz. K., de 56 ani, observă de trei luni că cu tot apetitul ei crescut pierde din greutate și bea multă apă. Examenul de laborator a pus în evidență pe lângă valori ridicate ale nivelului glicemiei și o acetonurie. Eliminarea zilnică de zahăr a fost de 110 gr. Respirația bolnavei mirosea a acetonă, aflîndu-se într-o stare de ușoară obnubilare. Încercăm totuși tratamentul cu invenol. După trei zile de la instalarea tratamentului nu obținem nici un rezultat, atunci am început să administrăm insulina și la 2 zile după aceasta acidoza a încetat, nivelul glicemiei a scăzut (de la 211—318% la 152—124 mg%), a scăzut și glicozuria. Acest caz confirmă faptul constatat de mai mulți autori că sulfamidele hipoglicemizante sînt ineficace în caz de acidoză.

Bolnavul G. M., de 53 ani, are o constituție astenică. Cu două săptămîni înainte de internare a simțit slăbiciune și sete chinuitoare. A pierdut 6 kg. A băut și cite 10 kg de apă pe zi. Medicul său i-a pus diagnosticul de diabet. La internare elimină în 3000 ml urină 210 gr zahăr, nivelul glicemiei este de 152—476—314 mg%, acetona din

urină + + +. În fundul de ochi se constată o angiopatie diabetică și o cataractă incipientă la ochiul drept. Ținând seama de faptul că diabetul s-a instalat de abia de două săptămâni cu toate că am găsit acetonă, timp de 18 zile am căutat să-i ameliorăm starea administrându-i invenol. Încercarea noastră a fost zadarnică. Administrându-i insulină, starea sa s-a îmbunătățit după trei zile.

Cumpănind valoarea noului medicament nu putem să neglijăm experiențele efectuate de *H. Steigerwald, E. Böckle* și colab. cu preparatul D860* cu o structură chimică asemănătoare. Ei au constatat că sub influența sulfamidelor scad lipidele serice și colesterina, iar nivelul fosfatidelor acide crește. Trebuie să atribuim o mare însemnătate constatării lor; nivelul lipidelor serice și al colesterinei este atât de ridicat la diabeticii predispuși la arterioscleroză, încât uneori serul face impresia unei emulsii asemănătoare laptelui. La diabeticii just tratați, la care echilibrul se menține prin administrare de insulină, cea mai gravă problemă o constituie angiopatiile, retinopatiile, ictusurile și sclerozele coronariene. Sperăm că bolnavii tratați cu invenol vor avea perspective mai promițătoare și din acest punct de vedere.

Sintetizând cele expuse, ajungem la concluzia că aplicarea invenolului și a celorlalte preparate asemănătoare oferă metode cu totul noi și promițătoare în tratamentul diabetului. Avantajul acestui preparat față de insulină îl constituie nu numai faptul că este ieftin și poate fi administrat per os ci și acela că poate menține glicemia la un nivel constant și că printr-un efect favorabil asupra metabolismului lipidelor se poate spera că prin el se vor putea preveni și complicațiile arteriale atât de amenințătoare pentru diabetici. *Hegglin* are dreptate atunci când compară însemnătatea antidiabeticelor noi cu cea a antibioticelor și cu a medicamentelor de tip cortisonic.

Primită la redacție: la 5 decembrie 1956.

* Structura chimică a invenolului: $\text{NH}_2 \text{ SO}_2\text{—NH—CO—NH—C}_6\text{H}_5$ (N_1 -sulfanyliil N butilcarbamid) Midosalul și Nadisanul cit și BZ55 au o structură asemănătoare.

Structura chimică a D860: $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{—SO}_2\text{—NH—CO—NH—C}_6\text{H}_5$ (N metilbenzolsulfanil —N butilcarbamid).