

LA INFLUÈNCIA DE LA INSULINA SOBRE EL METABOLISME PROTEIC EN LA DIABETIS GREU

per

R. CARRASCO FORMIGUERA

És molt debatuda la qüestió de si els trastorns, o almenys alguns dels trastorns, del metabolisme proteic i d'altres funcions fisiològiques que s'observen en els casos de diabetis greu, constitueixen pertorbacions autòctones dependents tan sols de la que sigui la causa primera de la diabetis, o són tan sols conseqüències secundàries i lògiques del trastorn del metabolisme dels hidrats de carbó.

No pretenc fer en aquest lloc un estudi complet d'aquesta qüestió; però és la meua opinió que, a la llum dels nostres coneixements actuals, tots els trastorns metabòlics que s'observen en la diabetis greu i que guarden relació amb ella són explicables com a conseqüència d'un trastorn fundamental, que és la disminució de la capacitat de realitzar normalment el metabolisme de la glucosa. Acceptant aquesta opinió com a hipòtesi de treball, és lògic esperar que tota modificació en sentit favorable de la capacitat metabòlica per la glucosa es tradueixi en una milloria dels altres trastorns que són

conseqüència de la insuficiència d'aquesta capacitat. Tots els fets coneguts al voltant de la influència de la insulina sobre els diversos trastorns diabètics abonen aquesta manera de veure i són explicables dintre d'aquesta hipòtesi.

Tan sòlid em sembla aquest punt de vista, que, en recollir, en el curs de la meva experiència clínica amb la insulina, observacions relatives a punts que han estat fins al present poc comentats, com són, per exemple, la influència del nou medicament sobre el metabolisme nitrogenat i sobre la funció menstrual pertorbada, els resultats favorables que he observat m'han semblat tan lògics i naturals, que fins ara no se m'ha ocorregut que mereixessin una menció especial i pública. Tot i això és la veritat que si determinats fets em semblen lògics, a la llum d'una hipòtesi, per sòlida que aquesta sigui, no significa que siguin necessaris i, per tant, llur constatació estigui mancada d'interès. En aquest cas concret, fets com els que són presentats en el present treball, a part de llur interès particular, és evident que poden contribuir a donar alguna llum sobre el valor clínic i sobre la significació fisiològica de la insulina. Així ho han d'haver cregut clínics com Banting i Joslin quan han estimat oportú cridar l'atenció sobre fets semblants. Per aquestes raons em decideixo ara a donar compte d'alguns dels que jo he observat.

El cas n.º 226 ha estat tractat en el «Sanatori per a diabètics»; però els altres de què m'ocupo en el present treball ho han estat en clíniques quirúrgiques, o a base de visites domiciliàries, i en el meu consultori i d'anàlisis realitzats en el meu laboratori particular amb totes les limitacions que això representa; però de totes maneres amb precisió molt superior a l'habitual en la pràctica privada. En els casos en què la realització de les pres-

cripcions dietètiques ha estat confiada als mateixos malalts o a llurs famílies, es té tota la seguretat humanament possible que aquestes prescripcions han estat complertes amb fidelitat. La composició dels règims no ha estat determinada experimentalment per anàlisis personals dels aliments, sinó calculada a base de les taules corrents de llur composició percentual. La catabòlia proteica ha estat calculada afegint un gram que s'atribueix als excrements, al nitrogen urinari, el qual ha estat determinat per anàlisis personals, admetent que a 16 gr. de nitrogen total eliminat, així canviat, corresponen 100 gr. de proteïnes catabolitzades. No es pretén exagerar el valor de tots aquests càlculs; però, amb totes les reserves del cas, em sembla justificat l'abast que es dona a les xifres així obtingudes.

Cas n.º 60. — A. R., trenta-quatre anys; obrera. Les primeres manifestacions clíniques de la diabetis foren advertides durant l'istiu de 1922; al setembre eren ja més intenses; i al gener de 1923 arriba a un grau d'extenuació extraordinària, havent passat de 64 kg., que pesava la primavera anterior, a uns 44. El tractament dietètic, començat el gener de 1923, atura la marxa ràpidament progressiva de la malaltia i millora l'estat general de la malalta. Les xifres corresponents a un període d'insulinoteràpia i als períodes immediatament anterior i posterior a ell estan exposades en el quadre I. Les xifres corresponents a períodes de diversos dies són termes mitjans arrodonits de diverses xifres. El càlcul d'aquests termes mitjans s'ha cregut justificat tan sols quan les xifres corresponents eren molt aproximades entre si, corresponent a una estabilització del metabolisme.

QUADRE I

Data	Protèines de règim	Greixos de règim	Hidrats de carbó	Insulina en unitats	Glucosúria en grams	Nitrogen urinari en grams	Protèines ca- tabolitzades en grams	Balanç proteic en grams de protèines
21-26 III.	56	103	21	—	2'74	8'15	57	— 1
27 III-3 IV	61	103	62	—	Aug.	Aug.	Aug.	—
3-14 IV..	61	103	62	—	Aug.	10'2	70	— 9
14-17 IV.	61	103	62	—	40	10'2	70	— 9
18-IV....	35	54	51	15	26	6'3	46	— 11
19-IV....	61	103	62	15	12'25	—	—	—
20-IV....	61	103	62	15	2'06	7'15	51	+ 10
21-IV....	61	103	62	—	35'5	7'5	53	+ 8
22-IV....	61	103	62	20	15'6	—	—	—
32-IV....	61	103	62	—	38'6	8'15	57	+ 4
24-27 IV.	61	103	62	—	Aug.	Aug.	—	—
28-IV....	61	103	62	—	49'6	—	—	—
29 y 30 IV	61	103	62	—	Dism.	—	—	—
1-4 V....	61	103	62	—	38	9'1	63	— 2

El dia 26 de març la malalta es trobava en balanç nitrogenat molt pròxim a l'equilibri i amb glucosúria molt escassa, amb un règim el més pròxim a la seva capacitat metabòlica que permetien les circumstàncies. Des del 27 de març, amb l'objecte de donar algun valor experimental al pròxim període d'insulinoteràpia, s'estableix un règim marcadament superior a la capacitat metabòlica de la malalta. La glucosúria augmenta progressivament, fins a estabilitzar-se, des del dia 14. L'eliminació del nitrogen augmentà també, fins a estabilitzar-se, des dels primers dies d'abril, al voltant d'una xifra que correspon a un balanç proteic marcadament negatiu. El dia 18 d'abril, primer dia d'insulina, per causes accidentals la ració alimentosa és incompleta, per la qual cosa no pot donar-se cap valor especial a les dades urinàries d'aquest dia. En els dies següents es veu que, amb el mateix règim amb què el balanç proteic

havia passat d'una situació pròxima a l'equilibri (obtinguda amb el règim anterior) a un nivell marcadament negatiu, ara, per l'acció de la insulina coincidint amb un major aprofitament de la glucosa, el balanç proteic es fa marcadament positiu. Des del dia 23, suspesa l'administració del medicament, la glucosúria augmenta ràpidament, fins a atènyer xifres superiors a la màxima anterior a la insulina; però baixa novament fins a xifres pròximes a aquesta màxima anterior, com si s'hagués produït una descàrrega d'una part de la glucosa retinguda durant l'aplicació del medicament. L'eliminació del nitrogen augmenta lentament fins a fer-se negatiu el balanç proteic, però mantenint-se a un nivell més pròxim a l'equilibri que l'anterior a la insulina, com si el metabolisme nitrogenat fos protegit, fins a cert punt, per glucosa retinguda des del període insulínic. Des del dia 5 de maig es canvià el règim alimentós.

Cas n.º 12. — P. C., quaranta-vuit anys; industrial. Diabètic antic, bastant greu, cuidat per mi des de fa anys. S'ha anat mantenint en estat relativament satisfactori, sense deixar d'atendre a les seves ocupacions, gràcies a la seva escrupulosa fidelitat a les prescripcions dietètiques. Des d'abril de 1923 li he aplicat insulina durant dos curts períodes. Des del 25 de setembre, amb el mateix objecte abans exposat, es prescriu un règim marcadament superior a la seva capacitat metabòlica. El dia 30 sembla que la glucosúria té encara tendència a augmentar, i el balanç proteic, que ha anat empitjorant, és marcadament negatiu. El dia 1 d'octubre es comença un període insulínic. El dia 2, coincidint amb una milloria de l'aprofitament de la glucosa, el balanç proteic s'ha fet marcadament positiu. Les xifres més significatives d'aquesta observació es troben exposades en el quadre II.

QUADRE II

Data	Protèines de règim	Greixos de règim	Hidrats de carbó	Insulina en unitats	Glucosúria en grams	Nitrogen urinari en grams	Protèines catàbolitzades en grams	Balanç proteic en grams de protèines
25-IX....	85	166	100	—	—	—	—	—
30-IX....	85	166	100	—	63	15	100	—15
1-X.....	85	166	100	40	13'5	—	—	—
2-X.....	85	166	100	30	7	12'1	82	+ 3

En la generalitat dels meus casos d'insulinoteràpia, el pla terapèutic ha estat disposat tenint en compte el bé del malalt abans que l'interès experimental; per la qual cosa, ja el règim anterior fos inferior o molt pròxim a la capacitat metabòlica del malalt quan aquest estava ja a cura meva, ja, al contrari, el règim anterior fos excessivament inadequat en els casos nous, el fet és que, llevat dels dos casos ressenyats, l'aplicació de la insulina ha coincidit sempre amb una modificació del règim, de manera que, de la milloria que el tractament ha determinat en el metabolisme proteic, és difícil posar de manifest amb evidència la part que correspon precisament al medicament. Tot i això, encara amb aquestes reserves, són interessants, en aquest sentit, observacions com les següents :

Cas n.º 155. — J. V., quaranta-dos anys; industrial. Ignorant que fos diabètic, i sense que s'hagués advertit anteriorment altre trastorn atribuïble a aquesta malaltia que una impotència de llarga data, a conseqüència d'una rascada, flemó difús de la cama, amb ocasió del qual és descoberta la glucosúria. Veig el malalt, el 6 de setembre de 1923, amb glucosúria i acetonúria molt intenses, malgrat haver estat a dieta hídrica durant les

vint-i-quatre hores. El flemó, que havia estat incidit el dia 5, és àmpliament dilatat el dia 7, quedant despullada la superfície de la cama en cosa de tres quartes parts. Per diverses raons no es va immediatament a l'amputació, que es practica el dia 20. El malalt mor el dia 22 de neumònia (sense glucosúria ni acetonúria). Algunes de les dades recollides durant el tractament insulínic són exposades en el quadre III.

QUADRE III

Data	Protèines de règimen	Greixos de règim	Hidrats de carbó	Insulina en unitats	Glucosúria en grams	Nitrogen urinari en grams	Protèines ca-tabolitzades en grams	Balanç proteic en grams de protèines
6.....	3	—	24	50	50	—	—	—
7.....	—	—	—	53	12	—	—	—
8.....	—	—	—	40	16	—	—	—
9.....	1	—	7	30	8'2	21'5	140	— 139
10.....	4	2	14	60	3'5	15'4	103	— 58
11.....	3	10	24	110	6'8	—	—	—
12.....	9	2	82	110	—	8'4	59	— 50
13.....	11	10	73	100	—	9'6	66	— 55
14.....	51	79	110	80	5'6	8'9	62	— 11
15.....	51	79	110	120	12	10'5	72	— 21
16.....	51	79	110	120	9	9'7	67	— 16

La catabòlia proteica, que tot i el dejuni precedent és tan intensa el dia 9 (a conseqüència, probablement, de l'augment del trastorn diabètic i de la gravetat de la infecció), coincidint amb l'aprofitament de certes quantitats de glucosa, obtingut amb l'auxili de dosis enormes d'insulina, disminueix considerablement, fins a donar lloc, en combinació amb el règim que s'estima oportú en les circumstàncies del cas, a un balanç proteic, encara que negatiu, molt més favorable del que podien fer espe-

rar les xifres del dia 9, i que no sembla que s'hagi pogut aconseguir sense l'auxili de la insulina.

Cas n.º 218. — S. G., trenta-sis anys; obrer. Com el malalt del cas anterior, estava afectat d'impotència i ignorava que fos diabètic, encara que presenta polidipsia i poliúria apreciables des d'algunes setmanes abans de sofrir una cremada per sosa càustica a la cama, a conseqüència de la qual es produí un flemó difús. Aquest evoluciona amb extraordinària dificultat, amb ocasió de la qual cosa es diagnostica la diabetis. La glucosúria es mostra rebel al tractament dietètic i encara a una cura insulínica, instituïts pel metge de capçalera. La infecció local i l'estat general empitjoren ràpidament. Veig el malalt, en junta, i m'encarrego del tractament mèdic el matí del dia 4 de gener de 1924. Glucosúria i acetonúria intenses, alè sentós, respiració profunda, lleuger torbament mental. Actualment, final de febrer, el procés local està en vies de franca curació, i l'estat general és molt satisfactori. En el quadre IV s'exposen unes quantes dades recollides.

QUADRE IV

Data	Protèines de règim	Greixos de règim	Hidrats de carbó	Insulina en unitats	Glucosúria en grams	Nitrogen urinari en grams	Protèines ca-tabolitzades en grams	Balany proteic en grams de protèines
4-I.....	—	—	—	40	10'8	—	—	—
5-I.....	1	—	12	73	2'2	12'5	84'5	—83'5
6-I.....	17	90	119	130	6'3	11'9	81	—64
10-I.....	55	133	81	110	Indic.	9'1	63	—8
14-I.....	55	133	81	100	7'7	11'2	76	—21
15-I.....	4	20	28	65	Indic.	—	—	—
22-I.....	23	205	61	80	Indic.	3'3	27	—4
3-II.....	45	165	80	80	Indic.	4'4	34	+11
13-II.....	45	165	80	80	—	3'5	28	+17

En aquesta observació és particularment manifesta la dificultat de posar en clar el paper que en la marxa del metabolisme proteic juguen cada un dels diversos factors que probablement influeixen sobre ell : intensitat del trastorn diabètic, gravetat de la infecció, règim alimentós i insulina; i precisament per aquesta raó la incloc en el present treball. Tot i això, tenint en compte, ultra les dades exposades, les circumstàncies clíniques del cas, sembla indubtable que, sense la insulina, en primer lloc el malalt hauria mort de coma diabètic, o de septicèmia molt poc després del 4 de gener; i, en segon lloc, si hagués seguit vivint, no haurien estat possibles, amb els règims respectius, balanços proteics tan poc desfavorables com els del 10 i 22 de gener, i molt menys balanços positius com els del mes de febrer.

Cas n.º 226. — J. B., vint anys, dependent de comerç. Durant l'estiu de 1923 s'adverteixen les primeres manifestacions diabètiques, que són ja molt intenses a la tardor. Durant el mes de desembre, episodi broncopulmonar amb febre intensa, després del qual, ja apirètic, el malalt queda ajegut al llit, en estat d'extenuació i demacració extremes i amb polifàgia, polidípsia, poliúria, glucosúria i acetonúria molt intenses. El metge de capçalera el sotmet a una cura insulínica sense resultat apreciable, amb alimentació del tipus *antidiabètic*, tan corrent, molt abundant i principalment gras-proteica. El dia 17 de gener el veig, en junta, i m'encarrego del malalt, que és traslladat al sanatori. En el quadre v s'exposen algunes de les dades recollides durant els nou primers dies de la seva hospitalització.

QUADRE V

Data	Proteïnes de règim	Greixos de règim	Hidrats de carbó	Insulina en unitats	Glucosúria en grams	Nitrogen urinari en grams	Proteïnes catabolitzades en grams	Balanç proteic en grams de proteïnes
17-I.	—	—	—	30	115	15'1	100	— 100
18.	24	202	66	50	1'15	5'56	41	— 17
19.	4	202	66	50	Indic.	5'07	38	— 14
20.	24	202	66	50	Indic.	3'33	27	— 3
21.	25	202	73	50	—	3'05	25	± 0
22.	27	202	87	50	Indic.	2'38	21	+ 6
23.	27	202	87	50	—	2'5	22	+ 5
24.	27	202	87	50	—	1'74	17	+ 10
25.	27	202	87	50	—	2'37	21	+ 6

Encara que la quantitat de proteïnes ingerides durant els dies anteriors al 17 de febrer és molt considerable, a la qual cosa es devia precisament l'enorme azotúria d'aquest malalt, una catàbòlia de 100 gr. de proteïnes en setze hores de dejuni, que representa un mínim de 200 gr. diaris per als dies anteriors, significa probablement un balanç proteic molt intensament negatiu, en relació amb la ràpida demacració del malalt. La instauració d'un règim del tipus proposat per Petren extremadament pobre en proteïnes, moderadament ric en hidrats de carbó, marcadament ric en greix, indubtablement juga un paper important en la milloria que es produeix en el metabolisme proteic. Però sembla, així mateix, fora de dubte que en l'estat en què es trobava el malalt, sense l'auxili de la insulina, que, administrada a dosis suficients va fer aprofitar immediatament quantitats considerables de glucosa, el metabolisme nitrogenat no hauria passat amb tal rapidesa des l'estat catastròfic del dia 17 (en què probablement va ésser ja millor que els dies anteriors) a l'equilibri nitrogenat del dia 21 i al balanç

proteic marcadament positiu dels dies següents. Diuem, de passada, que la milloria de l'estat general del malalt ha estat particularment notable, i que, ulteriorment, ha estat possible d'augmentar les proteïnes i els hidrats de carbó del règim, disminuint una mica els greixos, i disminuir la dosi d'insulina, mantenint-se el malalt sense glucosúria ni acetonúria i amb la glucèmia normal.

Dels fets exposats, pel que es refereix a llur significació clínica, es desprèn clarament que l'administració d'insulina permet de millorar el balanç proteic que pot obtenir-se amb un règim determinat, fent possible, ja sigui obtenir un balanç positiu en casos en els quals, sense el medicament, aquest resultat no podria obtenir-se, amb el mateix règim, i encara amb qualsevol altre règim, ja sigui, almenys, reduir considerablement el desequilibri del balanç negatiu que, sense el medicament, s'obtindria amb el règim emprat.

En els casos de diabetis gravíssima, sense complicacions especials, en què el malalt està abocat o ha arribat a una demacració extrema, és possible, com ja és sabut, detenir aquest procés de demacració, i encara fer recobrar pes al malalt, no tan sols en forma de greixos, sinó en forma de substàncies nitrogenades. En els casos de complicacions infeccioses, en què a l'enderrocament metabòlic directament degut a la diabetis s'hi afegeix i combina l'exacerbació de la catabòlia proteica determinada per la infecció, aquesta acció protectora de la insulina sobre el metabolisme nitrogenat pot tenir un valor excepcional evitant la caquèxia, conservant les forces del malalt, i probablement afavorint la seva capacitat de resistència al procés infecciós.

Pel que fa a la significació fisiològica dels fets ressenyats, aquests no ofereixen pas base suficient per a deci-

dir si el medicament o l'hormona pancreàtica, si així vol hom anomenar-la, exerceix una acció directa sobre el metabolisme proteic, o si la protecció sobre aquest metabolisme és exercida no directament per la insulina, sinó per la glucosa, que és aprofitada en més gran quantitat gràcies al medicament, i pel greix, l'aprofitament del qual millora també, probablement, com a conseqüència del millor aprofitament de la glucosa. Aquesta segona em sembla la hipòtesi més versemblant; i, si els fets exposats en el present treball no poden considerar-se com la seva demostració palpable, no tan sols no la contradiuen, sinó que, al contrari, són perfectament explicats per ella.

Institut de Fisiologia i Sanatori per a Diabètics