

circulação = Anoxia

coronárias

cerebrais

periféricas

com o vasotrope, lipoid-
metabolismo das gorduras

stabil

FRM. PARA USO ORAL

100 E 400 CÁPSULAS

16 - LISBOA

Os aspectos da patogenia da acidose diabética que me proponho abordar nesta palestra, são os que se relacionam com a reserva glicogénica do fígado, e com as perturbações do metabolismo intermediário, nomeadamente do metabolismo dos ácidos pirúvico e α -cetoglutarico.

Parecem-me estes os pontos de maior interesse para o presente colóquio, já porque se trata de assuntos sujeitos ainda a controvérsia, já porque a sua discussão deu origem a orientações novas na terapêutica da acidose diabética.

I — Papel da reserva glicogénica do fígado

A relação entre o nível de reserva glicogénica do fígado e a acidose diabética tem sido quase geralmente aceite desde que Mirsky afirmou, em 1942, que «a mais importante causa da cetose diabética e da subsequente acidose e coma é o empobrecimento do fígado em glicogénio». Esta afirmação de Mirsky fundamenta-se não só em observações experimentais já antigas, nomeadamente as de Fisher e Lackey, em 1925, e as de Bodo e colaboradores em 1933, que encontraram níveis baixos de glicogénio no fígado de animais diabéticos, mas também nas suas próprias observações sobre a diabetes humana e sobre a diabetes experimental, tratando os animais despancreatizados pela floridizina ou submetendo-os a jejum.

Ulteriores confirmações desta relação patogénica foram fornecidas por trabalhos de outros autores na experimentação animal e na clínica humana.

Lackey, em 1944, Kaplan, em 1945, Weber, em 1946, Tuerkischer, em 1947, e Winternitz, em 1956, observaram redução do glicogénio hepático na diabetes aloxânica experimental com acidose.

Bondy e Sheldon, em 1947, verificaram, por biopsia hepática, escasso conteúdo glicogénico do fígado em doentes com acidose diabética, bem como a reposição das reservas glicogénicas do órgão por acção da insulina nos mesmos doentes, como já tinha sido observado em animais de experiência.

Por outro lado, vários investigadores tinham verificado aumento do glicogénio hepático em animais diabéticos depois da administração de glicose (Major, Bodo, Luckens, Soskin, etc.). Sabido que a administração de glicose, só por si, reduz o nível da cetonemia na acidose diabética, é legítimo pensar que este efeito anticetogénico possa estar relacionado com a reposição das reservas glicogénicas do fígado.

A relação patogénica entre a depleção do glicogénio hepático e a cetose diabética fundamentam-se ainda no facto conhecido, tanto nos animais de experiência, como na espécie humana, de que a cetose não diabética coincide com uma profunda baixa do glicogénio hepático (cetose pelo jejum, cetose por vômitos nas crianças e nas grávidas, etc.), ou com um defeito metabólico que impede a utilização do glicogénio existente (cetose das policórias).

Contudo, nos últimos anos, surgiram dúvidas sobre a importância da depleção glicogénica do fígado como factor patogénico da acidose diabética.

Recentemente, Winternitz e Lattanzi levantam de novo o problema contestando a validade da afirmação de Mirsky, que, segundo dizem, tem sido quase geralmente aceite sem um conveniente exame crítico.

As objecções destes autores baseiam-se nos resultados do seu próprio trabalho experimental em ratos com diabetes aloxânica e em algumas observações de outros investiga-

dores, que enunciamos resumidamente: em alguns dos doentes de Bondy, com cetose diabética grave, estudados por punção hepática, havia abundante glicogénio no fígado; Vallance-Owen encontrou um nível de glicogénio hepático normal ou mesmo elevado em autópsias de indivíduos falecidos de coma diabético, sem terem feito insulino-terapia; Hard encontrou níveis normais de glicogénio hepático em ratos e coelhos diabéticos; as diferenças do conteúdo glicogénico do fígado, verificadas por Hildes entre diabéticos e indivíduos normais em biopsia hepática, não eram significativas; finalmente, no seu próprio estudo experimental, como nos trabalhos de Weber, Tuerkischer e Reinold, não se demonstrou queda constante do glicogénio hepático durante o jejum, em ratos com diabetes aloxânica.

Afigura-se-me que estes dados não são suficientes para destruir os argumentos atrás expostos que militam em favor da importância da depleção glicogénica do fígado na patogenia da cetose diabética. Eles mostram apenas que este factor não é único, nem talvez indispensável para o desenvolvimento e manutenção da cetose.

Pelo contrário, os próprios resultados obtidos por Winternitz e Lattanzi parecem-me mais um argumento em favor do nexo patogénico entre depleção glicogénica e cetose.

Efectivamente, enquanto no fígado dos ratos normais o conteúdo em glicogénio era de 6,49 % do peso do órgão, no fígado dos ratos diabéticos era de 1,81 %, quando alimentados. É certo que ao cabo de 24 horas de jejum, o nível de glicogénio hepático baixava para valores mínimos (0,12 %) nos ratos normais, que entravam em cetose, e se mantinha ou mesmo subia um pouco (2,16 %) nos ratos diabéticos cuja cetose se atenuava com o jejum. Todavia, este último valor é ainda menos de um terço do que se encontra nos ratos normais alimentados e portanto sem cetose.

Por outro lado, sabe-se que o nível da glicemia regula a glicogenólise no fígado, de tal modo que esta se intensifica quando a glicemia baixa e se atenua ou cessa quando a glicemia sobe. Não é portanto de estranhar que o glicogénio hepático tenha caído profundamente nos ratos normais, cuja glicemia baixou até 78 mg. % durante o jejum em que se foram consumindo as reservas hidrocarbonadas, e se tenha mantido no seu relativamente baixo nível inicial nos ratos diabéticos cuja glicemia, durante o jejum, não desceu além de 177 mg. %.

Se bem que a totalidade dos estudos existentes sobre o problema não seja ainda bastante para o considerarmos resolvido, do seu conjunto parece poder inferir-se que as ideias correntes sobre o papel da depleção glicogénica do fígado na patogenia da cetose diabética devem manter-se.

II — Perturbações do metabolismo dos ácidos pirúvico e α -cetoglutarico

Das perturbações profundas e complexas do metabolismo intermediário que se verificam na acidose diabética, têm actualmente particular interesse as relacionadas com a descarboxilação oxidativa do ácido pirúvico e do ácido α -cetoglutarico, cujo mecanismo foi em parte esclarecido nos últimos anos. Estas reacções constituem dois passos de fundamental importância no ciclo de Krebs, pelo que a sua inibição representa um dos factores preponderantes do desequilíbrio metabólico da diabetes descompensada.

A elevação de nível sanguíneo dos ácidos pirúvico e

...e rápida a cetose diabética, seja qual for o mecanismo pelo qual estes açúcares actuem.

Limitar-me-ei a citar o bem documentado trabalho de Rosecan e Daughaday que, além de fornecer dados bioquímicos bastante precisos e seguros, duma maneira geral concordantes com os de todos os outros investigadores, permite uma comparação entre os efeitos da glicose e da levulose, de que trataremos a seguir.

Estes autores fizeram as suas observações em 8 doentes durante 20 crises de acidose diabética, provocadas por suspensão da terapêutica insulínica durante 1 a 3 dias. O grau de acidose nunca foi muito profundo, excepto num dos doentes.

A comparação foi feita entre o efeito da administração de insulina e soro fisiológico, de insulina e soluto de glicose a 10%, e de insulina e soluto de levulose a 10%, em grupos de 5 ou 6 casos. Num doente fez-se a comparação entre o efeito da levulose sem insulina e com insulina. Os solutos foram administrados em gota-a-gota intravenoso e a insulina em injeção subcutânea em doses adequadas para dominar a hiperglicemia.

Os resultados mostraram de uma maneira evidente que a queda da cetonemia e da cetonúria era muito mais rápida e acentuada quando se associava qualquer das hexoses à insulina do que quando se lhe associava soro fisiológico. Com a frutose a baixa da cetonemia foi um pouco maior do que com a glicose, mas a diferença não foi significativa.

No único doente em que a levulose foi administrada sem insulina, verificou-se também uma baixa substancial da cetonemia, mas esta baixa foi consideravelmente maior quando se associou insulina à levulose.

Neste mesmo doente o açúcar total do sangue subiu um tanto e manteve-se alto durante a infusão da levulose sem insulina, mas a taxa de levulose não foi mais alta, sem insulina do que com insulina. Paralelamente aumentou de um modo nítido a glicosúria durante a infusão de levulose sem insulina, mas a levulosúria manteve-se praticamente ao mesmo nível.

A hiperglicemia foi menos prolongada e a glicosúria menor nos doentes que receberam frutose do que naqueles que receberam glicose.

Apesar de estar suficientemente demonstrado que a administração de açúcar favorece de modo evidente a redução da cetose, o seu emprego precoce no tratamento da acidose diabética não tem aceitação unânime.

Na realidade, algumas das objecções que se lhe põem não são destituídas de fundamento, tendo em conta sobretudo o emprego da glicose; e, baseados nelas, diabetólogos como Joslin e Root proscvem formalmente esta prática nas fases iniciais do tratamento da acidose diabética e sobretudo do coma.

As objecções mais importantes que se opõem ao emprego do açúcar podem resumir-se do seguinte modo:

Implicações terapêuticas

Já existe glicose de sobra nos tecidos e no sangue, que pode ser utilizada tão satisfatoriamente como a glicose injectada, se se derem doses adequadas de insulina.

Tem-se visto em animais de experiência, alterações dos túbulos renais relacionadas com a injeção de soro glicosado, e parecem ser da mesma natureza certas alterações, depois da primeira fase de diurese abundante, encontradas em doentes de coma diabético, a quem se injectaram soros glicosados.

Com a formação abundante de glicogénio dá-se uma fuga de potássio para as células com os consequentes perigos de hipopotassemia.

O aumento da hiperglicemia elevaria a glicosúria e, por consequência, as perdas de água e sais, com agravamento de desidratação e de depleção electrolítica.

...e rápida a cetose diabética, seja qual for o mecanismo pelo qual estes açúcares actuem.

Limitar-me-ei a citar o bem documentado trabalho de Rosecan e Daughaday que, além de fornecer dados bioquímicos bastante precisos e seguros, duma maneira geral concordantes com os de todos os outros investigadores, permite uma comparação entre os efeitos da glicose e da levulose, de que trataremos a seguir.

Estes autores fizeram as suas observações em 8 doentes durante 20 crises de acidose diabética, provocadas por suspensão da terapêutica insulínica durante 1 a 3 dias. O grau de acidose nunca foi muito profundo, excepto num dos doentes.

A comparação foi feita entre o efeito da administração de insulina e soro fisiológico, de insulina e soluto de glicose a 10%, e de insulina e soluto de levulose a 10%, em grupos de 5 ou 6 casos. Num doente fez-se a comparação entre o efeito da levulose sem insulina e com insulina. Os solutos foram administrados em gota-a-gota intravenoso e a insulina em injeção subcutânea em doses adequadas para dominar a hiperglicemia.

Os resultados mostraram de uma maneira evidente que a queda da cetonemia e da cetonúria era muito mais rápida e acentuada quando se associava qualquer das hexoses à insulina do que quando se lhe associava soro fisiológico. Com a frutose a baixa da cetonemia foi um pouco maior do que com a glicose, mas a diferença não foi significativa.

No único doente em que a levulose foi administrada sem insulina, verificou-se também uma baixa substancial da cetonemia, mas esta baixa foi consideravelmente maior quando se associou insulina à levulose.

Neste mesmo doente o açúcar total do sangue subiu um tanto e manteve-se alto durante a infusão da levulose sem insulina, mas a taxa de levulose não foi mais alta, sem insulina do que com insulina. Paralelamente aumentou de um modo nítido a glicosúria durante a infusão de levulose sem insulina, mas a levulosúria manteve-se praticamente ao mesmo nível.

A hiperglicemia foi menos prolongada e a glicosúria menor nos doentes que receberam frutose do que naqueles que receberam glicose.

Apesar de estar suficientemente demonstrado que a administração de açúcar favorece de modo evidente a redução da cetose, o seu emprego precoce no tratamento da acidose diabética não tem aceitação unânime.

Na realidade, algumas das objecções que se lhe põem não são destituídas de fundamento, tendo em conta sobretudo o emprego da glicose; e, baseados nelas, diabetólogos como Joslin e Root proscvem formalmente esta prática nas fases iniciais do tratamento da acidose diabética e sobretudo do coma.

As objecções mais importantes que se opõem ao emprego do açúcar podem resumir-se do seguinte modo:

Já existe glicose de sobra nos tecidos e no sangue, que pode ser utilizada tão satisfatoriamente como a glicose injectada, se se derem doses adequadas de insulina.

Tem-se visto em animais de experiência, alterações dos túbulos renais relacionadas com a injeção de soro glicosado, e parecem ser da mesma natureza certas alterações, depois da primeira fase de diurese abundante, encontradas em doentes de coma diabético, a quem se injectaram soros glicosados.

Com a formação abundante de glicogénio dá-se uma fuga de potássio para as células com os consequentes perigos de hipopotassemia.

O aumento da hiperglicemia elevaria a glicosúria e, por consequência, as perdas de água e sais, com agravamento de desidratação e de depleção electrolítica.

SINÉRGIO

NO T
DE EN
INF
OFEREC
MAIS V
PÊUTICA
CLÁSSIC
PROBLE
VES E
PERIGO



LABORATO

LABORA