

# SOBRE ELS FACTORS QUE INFLUEIXEN LA CETOSI

per

R. CARRASCO FORMIGUERA

MARIA CARDONA

JOSEP M. CASALS

Malgrat l'interès que té i la molta quantitat de treball, i la més gran encara de discussió que hi ha estat esmerçat, el problema dels factors que influeixen la cetosi no està pas encara resolt.

Els treballs de Shaffer i la seva escola sobre l'equilibri cetogen-anticetogen han situat la qüestió d'una manera molt interessant.

La doctrina de Shaffer, esquemàticament, pot enunciar-se dient que l'existència o no existència de cetosi i la seva intensitat, si existeix, depenen de la relació entre les quantitats en què coincideixen en el curs del metabolisme els dos termes següents : d'una banda, un metabolit cetogen constituït per l'àcid diacètic, o per una substància derivable d'aquest àcid i en ell transformable, el qual metabolit procedeix de la catabòlia de les grasses neutres i de les proteïnes (aproximadament i en pes, el 90 per 100 de les grasses neutres i 45 per 100 de les proteïnes es transformarien en aquest metabolit cetogen); i, d'altra banda, un metabolit anticetogen, constituït per una substància derivable de la glucosa i en ella transformable, el

qual metabolit es forma en el curs de la catabòlia normal dels hidrats de carboni, de les proteïnes i, en molt petita proporció, de les grasses neutres (aproximadament i en pes, el 100 per 100 dels hidrats de carboni, el 58 per 100 de les proteïnes i el 10 per 100 de les grasses neutres es transformarien en aquest metabolit anticetogen). Entre el metabolit cetogen i l'anticetogen té lloc una reacció química que és indispensable perquè es pugui completar l'oxidació del metabolit cetogen. Si la relació quantitativa metabolit cetogen : metabolit anticetogen es troba per dessota d'una certa xifra, que depèn de les exigències químiques de la reacció esmentada, aquesta té lloc satisfactòriament, el metabolit cetogen és oxidat en tota la quantitat present i no hi ha retenció de cossos cetònics. Si, al contrari, la relació metabolit cetogen : metabolit anticetogen ultrapassa el nivell crític esmentat, una part del metabolit cetogen no pot prendre part en la reacció química esmentada, per manca de la quantitat corresponent de metabolit anticetogen; l'excés del metabolit anticetogen no és oxidat, i en resulta una acumulació d'àcid diacètic i dels altres cossos dels cetònics, tant més gran com més alta és la relació metabolit cetogen : metabolit anticetogen per damunt del nivell crític.

Aquesta doctrina de Shaffer està basada, d'una banda, en nombrosos fets clínics i experimentals observats en homes i en animals, sans i malalts, i, d'altra banda, en el fet descobert per Shaffer, que, *in vitro*, a presència d'aigua oxigenada i en medi alcalí, té lloc una reacció química semblant a la reacció hipotètica que tindria lloc *in vivo*, i que d'aquesta reacció entre l'àcid diacètic i la glucosa o un seu derivat en curs d'oxidació, en resulta l'oxidació de l'àcid diacètic.

La immensa majoria dels fets coneguts, relatius a la cetosi, són compatibles amb aquesta doctrina i expli-

cables per ella. Hi ha, però, alguns fets, per exemple alguns casos de cetosi en l'embaràs, i en alguns casos excepcionals, en subjectes diabètics i no diabètics, en què els fets observats no són pas explicables per la doctrina de Shaffer. Això no significa pas necessàriament que les línies generals d'aquesta doctrina siguin falses, però vol dir que, ultra els factors en ella considerats, pot haver-hi d'altres factors que influeixin la cetosi.

En efecte, de la consideració de l'analogia *in vitro* que ha estat esmentada, en resulta que en aquesta reacció poden influir-hi alguns factors, altres que les quantitats de substàncies en presència; per exemple, aquesta reacció exigeix que el mitjà sigui alcalí, i és influïda pel grau d'alcalinitat d'aquest mitjà. No té, doncs, res d'extraordinari que la reacció *in vivo* exigeixi també determinades condicions per part del mitjà, i que certes variacions per part d'aquest, àdhuc dins de límits força estrets, puguin influir aquesta reacció. Això permet de comprendre com diferents factors, tal vegada desconeguts ara com ara, poden influir l'equilibri cetogen-anticetogen, sense que deixin d'influir-hi els factors considerats en la doctrina de Shaffer, d'acord amb aquesta doctrina. Això no significa pas, d'altra banda, que, com a resultat de la influència de diferents factors biològics, fins ara desconeguts, hagi de resultar-ne una anarquia inextricable, que treuria tota possibilitat de valor pràctica a la doctrina de l'equilibri cetogen-anticetogen. Ja des d'ara pot dir-se, per exemple, que en la gravidesa hi ha molt sovint una desviació respecte a les condicions normals en el sentit de tendència a la cetosi, i que en l'espècie canina hi ha una desviació, en comparació amb l'espècie humana, en el sentit de menys tendència a la cetosi; però, tant en l'un cas com en l'altre, per damunt de la influència d'aquests factors específics, hom pot apreciar

sempre la influència de l'equilibri entre substàncies cetògenes i anticetògenes en el metabolisme, en el sentit de la doctrina de Shaffer.

Admesa aquesta influència de diferents factors actualment desconeguts, però que res no s'oposa a què puguin ésser aclarits, crec que cap fet conegut no es troba en oposició amb la doctrina de Shaffer, i que aquesta doctrina pot contribuir a explicar en bona part, quan no explicar totalment, els fets coneguts relatius a la cetosi.

Alguns autors no comparteixen pas aquest punt de vista, i pretenen que diferents fets coneguts són incompatibles amb la doctrina de Shaffer.

Un dels fets que han estat presentats com a incompatibles amb la doctrina de Shaffer, és l'observació de Maignon, realitzada amb una gossa espontàniament diabètica, en la que obtenia resultats molt favorables sobre la cetosi amb l'administració de grans quantitats de greix. En una comunicació anterior a la Societat de Biologia, vaig demostrar que els fets observats per Maignon, lluny d'estar en contradicció amb la doctrina de Shaffer, en són una confirmació.

Un altre grup de fets que han estat considerats com a incompatibles amb la doctrina de Shaffer, és el constituït per les observacions interessantíssimes de Petren, comprovades per molts clínics i per mi mateix, relatives als efectes beneficiosos sobre la cetosi diabètica de règims molt rics en greix i força pobres en hidrats de carboni i també molt pobres en proteïnes. En realitat, però, els fets observats per Petren resulten perfectament compatibles amb la doctrina de Shaffer, com ho demostren els càlculs següents.

Podem prendre com a exemple representatiu de les observacions de Petren, un cas imaginari, en què el nitrogen urinari sigui de 4 grams diaris, el règim contingui

200 grams de greix i 50 grams d'hidrat de carboni, i no hi hagi glucosúria ni cetosi. Si apliquem a aquest cas la manera de calcular emprada per Shaffer, sota la suposició que els 200 grams de greix del règim siguin metabolitzats, tindrem:

Metabolit cetogen

$$\begin{array}{r r r r r}
 4 \text{ (gr. N)} & \times & 0'010 & = & 0'040 \text{ molècules gram} \\
 200 \text{ (gr. greix)} & \times & 0'00343 & = & 0'686 \text{ " " } \\
 & & & & \hline
 & & & & 0'726 \text{ " " }
 \end{array}$$

Metabolit anticetogen

$$\begin{array}{r r r r r}
 4 \text{ (gr. N)} & \times & 0'020 & = & 0'08 \text{ molècules gram} \\
 50 \text{ (gr. H. C.)} & \times & 0'00556 & = & 0'278 \text{ " " } \\
 200 \text{ (gr. greix)} & \times & 0'00057 & = & 0'114 \text{ " " } \\
 & & & & \hline
 & & & & 0'472 \text{ " " }
 \end{array}$$

$$\text{Relació } \frac{\text{molècules gram de m. cetogen}}{\text{molècules gram de m. anticetogen}} = \frac{0'726}{0'472} 1'55$$

Si acceptem, segons el criteri més recent de Shaffer, que la xifra crítica d'aquesta relació, calculada d'aquesta manera, és 2, resultarà natural que en aquest cas no hi hagi cetosi.

Si apliquem a aquest mateix cas la manera de calcular de Woodyatt, tindrem:

$$4 \text{ (gr. N.)} \times 6'25 = 25 \text{ gr. de proteïnes catabolitzades}$$

Metabolit cetogen

$$\begin{array}{r r r r r}
 45 \text{ per } 100 \text{ de } 25 \text{ gr. de proteïnes} & = & 11'25 \text{ grams} \\
 90 \text{ per } 100 \text{ de } 200 \text{ gr. de greix} & = & 180 \text{ " } \\
 & & \hline
 & & 191'25 \text{ " }
 \end{array}$$

## Metabolit anticetogen

58 per 100 de	25 gr. de	proteïnes	=	14'5	grams
100 per 100 de	50 gr. de	glúcids	=	50	»
10 per 100 de	200 gr. de	greix	=	20	»
				84'5	»

$$\text{Relació } \frac{\text{Grams de Metabolit cetogen}}{\text{Grams de Metabolit anticetogen}} = \frac{191'25}{84'5} = 2'26$$

Si acceptàvem, amb Woodyatt, que la xifra crítica d'aquesta relació es troba als voltants de 2, resultaria possible que en aquest cas no hi hagués cetonúria, i si n'hi hagués hauria d'ésser lleugera. Si acceptem, segons el criteri posterior de Shaffer, que la xifra crítica calculada pel mètode de Woodyatt es troba compresa entre 3 i 4, resultarà que en l'exemple present no hi pot haver cetonúria.

Finalment, Labbé ha pretès demostrar la incompatibilitat de la doctrina de Shaffer amb un cert nombre d'observacions clíniques seves, a les quals diu haver aplicat els càlculs de Shaffer. La veritat és, però, com vaig posar de manifest en la discussió del rapport de Labbé sobre acidosi al Congrés de Nancy, que aquest autor ha fet els càlculs en què fonamenta la seva crítica, no pas a base del nitrogen urinari, és a dir, de les proteïnes catabolitzades, cosa essencial en els càlculs de Shaffer, sinó a base de les proteïnes del règim. Aquesta circumstància treu tota valor a la crítica de Labbé.

Petren, de les seves nombroses i valuoses observacions, abans esmentades, s'ha cregut autoritzat a deduir-ne una llei que ha formulat amb aquestes paraules:

«Per a cada cas de diabetis greu hi ha un cert nivell crític del metabolisme proteic; així que la quantitat de nitrogen metabolitzat ultrapassa aquest nivell, apareix acidosi, i així que el nitrogen metabolitzat cau dessota

aquest nivell, l'acidosi comença a minvar, fins a desaparèixer.» Petren creu que aquesta acidosi, determinada per un metabolisme proteic excessiu, és pròpia de la diabetis greu i diferent de la que es produeix en altres circumstàncies. Per a aquest autor hi ha, doncs, un tipus de «cetosi que no es presenta més que en els casos greus de diabetis i que és deguda a una quantitat de nitrogen metabolitzat massa gran per a la tolerància disminuïda del subjecte.»

Ningú no pot dubtar de la veracitat dels fets exposats per Petren; però aquest autor ha anat massa lluny a donar com a llei general la constatació d'un fet que ha observat en condicions especialíssimes. Si hom col·loca un diabètic greu en condicions metabòliques molt diferents de les creades per un règim de tipus Petren, per exemple en les creades per un règim tipus Allen-Joslin, 1917-1920, veurà que el malalt tolera sense acidosi xifres de nitrogen metabolitzat més altes que amb un règim de tipus Petren, i en un mateix malalt hom podrà tenir un dia determinat cetosi amb una quantitat de nitrogen més baixa que la d'un altre dia en què, essent aquesta quantitat de nitrogen més alta, no hi haurà pas cetosi. Aquesta afirmació puc fonamentar-la damunt diferents observacions personals i nombrosos casos clínics publicats per Allen. Així, doncs, la pretesa llei de Petren no es compleix pas en molts casos de diabetis greu, mentre que, com hem vist, la doctrina de Shaffer es compleix en els fets observats per Petren i els explica.

La relació entre el nivell del metabolisme nitrogenat i la cetosi, en un gran nombre de casos, té una explicació molt senzilla en la doctrina de Shaffer, a la llum d'alguns fets actualment ben coneguts. L'elevació del nivell del metabolisme proteic en la diabetis greu, si no

és compensada per altres factors, té, per efecte : 1.ª, d'augmentar el metabolisme total; 2.ª, d'abaixar la capacitat de l'organisme per a metabolitzar glucosa. Aquest darrer fet és generalment admès, especialment després dels treballs de Kolisch, Falta i el mateix Petren, i ha estat demostrat molt netament en un treball recent de Wilder, Boothby i Beeler. Tot això fa que, en la generalitat dels casos, malgrat que augmenta la quantitat de les substàncies generadores de metabolit anticetògen que entren en el metabolisme, aquest metabolit anticetògen, que només es forma en ésser catabolitzades normalment les substàncies que l'originen, no fa més que minvar, mentre que el metabolit cetogen, contràriament augmenta i en conseqüència apareix o augmenta la cetosi. En canvi, es poden donar, i de fet es donen, circumstàncies en les quals un augment de la catabòlia proteica té per resultat un augment del metabolit anticetògen més gran que el del metabolit cetogen i, en conseqüència, la cetosi minva o desapareix. De fet, en la clínica és molt més freqüent el primer cas que el segon, i això fa que la relació entre el metabolisme proteic i la cetosi assenyalada per Petren, per bé que no és pas una llei fisiològica com aquest autor va creure en enunciar-la, és, en realitat, una regla pràctica d'aplicació molt general.

Cal tenir molt present una cosa, que obliden massa sovint tant els adversaris de la doctrina de Shaffer com els que volen aplicar-la tant sí com no a la pràctica clínica, i és que els termes que intervenen en l'equilibri cetogen-anticetogen, segons aquesta doctrina, són, no pas precisament les substàncies administrades amb l'alimentació, sinó les que són catabolitzades, i, pel que fa referència al metabolit anticetògen, tan sols les que són catabolitzades normalment.

Com a factors anticetògens, actuen : 1.ª Els hidrats

de carbon catabolitzats normalment. En el cas d'un diabètic, sotmès a un règim limitat, o que quan aquest és ample, elimina quantitats importants de glucosa, es pot admetre que no hi ha amagatzemament durador dels hidrats de carbon ingerits; de manera que, com a regla general, està justificat de prendre la quantitat d'hidrats de carbon del règim com a equivalent a la dels del metabolisme. 2.<sup>a</sup> Els pròtids catabolitzats normalment en la part de llur molècula transformable en glucosa. Mai no pot estar justificat de suposar, sense comprovar-ho, que la quantitat de pròtids catabolitzats sigui equivalent a la dels ingerits. 3.<sup>a</sup> Les grasses neutres catabolitzades normalment, en la petita part de llur molècula que és transformable en glucosa. La glucosa i les substàncies transformables en glucosa que entren en el metabolisme no actuen pas necessàriament com a factors anticetògens en llur totalitat, sinó tan sols, com hem dit, les que són catabolitzades normalment, de manera que, en els diabètics amb glucosúria, tota la glucosa eliminada per l'orina i la retinguda patològicament a la sang i als teixits ha d'ésser substreta del conjunt, glucosa i substàncies transformables en glucosa del metabolisme, per tal de calcular la quantitat veritable de metabolit anticetogen que actuarà realment com a factor anticetogen. En conseqüència, tot factor que pugui entorpir el metabolisme normal de la glucosa, i concretament el trastorn metabòlic de la diabetis, que priva en major o menor grau, segons la seva intensitat, la transformació de la glucosa en metabolit anticetogen, és un factor que influeix la cetosi d'una manera importantíssima. En el balanç cetogen-anticetogen, el metabolit anticetogen pot resultar insuficient i ésser causa de cetosi, ja sigui per ingrès insuficient en l'organisme de les substàncies que poden originar-lo, com succeeix en el dejuni absolut o en el de-

juni d'hidrats de carbon, ja sigui perquè un trastorn metabòlic de l'organisme faci que aquest no efectui normalment la formació de metabolit anticetogen a despeses de les substàncies que normalment poden originar-lo. En la diabetis, aquest trastorn metabòlic pot ésser tan intens, que la formació de metabolit anticetogen pot esdevenir pràcticament nul·la, i, en aquest cas, la relació metabolit cetogen : metabolit anticetogen assoleix una valor pràcticament infinita, i per aquesta raó, en la diabetis es poden produir cetosis d'intensitat extraordinàriament més gran que en qualsevulla altres circumstàncies, ja que, en el dejuni, per exemple, l'organisme, encara que no rebí de l'exterior glucosa ni cap substància transformable en glucosa, sempre forma quantitats considerables de metabolit anticetogen a despeses de les proteïnes pròpies que catabolitzà, i d'aquesta manera, la relació metabolit cetogen : metabolit anticetogen, encara que sigui superior al nivell crític, i això causi la cetosi, mai no pot arribar a les valors extraordinàries que es poden produir en la diabetis en fer-se pràcticament nul·la la valor del metabolit anticetogen.

Actuen com a factors cetògens : 1.<sup>o</sup> Les proteïnes catabolitzades en la part de llur molècula transformable en àcid diacètic. Com ha estat dit, per al factor proteic anticetogen, no està pas justificat de prendre la quantitat de proteïnes de l'alimentació com a equivalents a la de les del metabolisme. 2.<sup>o</sup> Gairebé la totalitat de les grasses neutres catabolitzades, en la quasi totalitat de llur molècula, i, en general, dels àcids grassos catabolitzats.

Una de les grans dificultats per a l'estudi experimental de la doctrina de Shaffer, i sobretot per a la seva aplicació a la pràctica diabètica, depèn de les dificultats que ofereix la determinació de la quantitat de greix ca-

tabolitzat i de la discrepància que pot haver-hi, i que molt sovint hi ha, entre la quantitat de greix de l'alimentació i la del metabolisme. Això explica que pugui substituir fins ara la gran divergència dels parers de diferents autors relatius al paper del greix en l'alimentació dels diabètics.

Ha estat criteri clàssic de considerar els greixos com a inofensius en l'alimentació dels diabètics, i molts autors han preconitzat llur administració abundant com especialment beneficiosa.

Els treballs de Knoop i els d'Empden i altres investigadors varen demostrar que els àcids grassos de nombre parell d'àtoms de carbon, com són els dels greixos alimentosos, són primera matèria apta per a la formació de cossos cetònics, i això féu pensar que l'administració de greix als diabètics pogués ésser causa d'acidosi. Diferents clínics autoritzats, com von Noorden, seguiren afirmant que, malgrat la lògica d'aquest perill, de fet, els greixos eren inofensius i molt beneficiosos en el règim dels diabètics.

D'altra banda, Allen va demostrar experimentalment que l'administració molt abundant de greix a gossos diabètics és netament perjudicial des de diferents punts de vista, i va preconitzar la restricció extrema dels greixos com un dels punts essencials del seu sistema de tractament de la diabetis greu. La brillantor dels resultats assolits amb aquest sistema ha estat un argument de molta força en pro de cadascun dels seus punts. Això, i la concordància d'aquesta orientació d'Allen i els seus seguidors respecte al perill del greix en l'alimentació dels diabètics, amb les conseqüències lògiques dels treballs abans esmentats de Knoop, Empden, etc., han fet que la conveniència de restringir l'administració del greix als diabètics d'una manera extraordinària, i el convenciment

que un excés de greix és el factor alimentós principal en la producció de l'acidosi diabètica, hagin arribat a ésser veritables dogmes per a molts clínics.

Jo mateix, influït pels resultats satisfactoris obtinguts personalment, he estat un entusiasta del sistema Allen, i en la curta mesura del meu valer, he contribuït a propagar entre nosaltres les idees i els mètodes d'aquest autor.

Quan aquestes idees estaven en el ple de llur prestigi a Amèrica, i amb llur aplicació s'obtenien resultats com no se n'havien obtingut mai amb cap altre sistema, altres clínics americans, Newburgh i Marsh, tingueren el mèrit de demostrar que també podien obtenir-se resultats molt beneficiosos amb regimes molt rics en greix, per bé que molt pobres en proteïnes. Molts anys abans Arloing, i els seus col·laboradors, especialment Maignon, havien obtingut resultats molt bons de l'administració de grans quantitats de greix a diabètics greus, i, independentment, Petren havia recomanat amb insistència un règim extremadament pobre en proteïnes i molt ric en greix i en calories.

Semblava difícil de capir que hom pogués obtenir resultats igualment satisfactoris amb mètodes tan diferents i basats en concepcions tan oposades com els d'Allen i els seus seguidors d'una banda i els d'Arloing, Petren i Newburgh i Mars d'altra banda, quan Shaffer va venir a senyalar la probable explicació d'aquesta mena de paradoxa, amb els seus estudis sobre l'equilibri cetogen-anticetogen.

La doctrina de Shaffer i l'experiència clínica recent han palesat que, tot i essent probablement certa la necessitat de *regular* l'administració de greix als diabètics, la restricció extrema del mateix és inútil, innecessària i contraproductiu, i així ho han reconegut el mateix Allen

i els més autoritzats dels seus seguidors, i concretament Joslin.

Contra l'orientació que els mateixos seguidors d'Allen admeten actualment que era exagerada, alguns clínics no es detenen pas en el límit de la doctrina de Shaffer, sinó que arriben a negar que la ingestió de greix en qualsevol quantitat, tingui una influència cetògena. Labbé afirma taxativament que mai no ha vist que la ingestió d'una quantitat molt gran de greix provoqués l'aparició o augment d'una cetosi a un diabètic greu. Petren ha descrit, com ja ha estat dit, un gran nombre d'observacions realitzades amb diabètics greus, en les quals no ha augmentat l'acidosi i fins aquesta ha disminuït i desaparegut amb regimes que contenen quantitats extraordinàries de greix.

Com a resultat de tot això, he sentit la necessitat de sotmetre a revisió, tant les idees sobre el paper del greix en l'alimentació dels diabètics que jo havia considerat com sòlidament establertes, com les dels que neguen rodonament la influència nociva de l'abundància del greix alimentós en la diabetis greu.

És el meu propòsit de realitzar amb aquest objecte una sèrie d'experiments clínics. Com que és molt difícil de reunir totes les circumstàncies necessàries per poder realitzar treballs d'aquesta mena en forma que realment se'n puguin treure conclusions ben justificades, aquesta sèrie experimental en projecte haurà de progressar molt lentament. He començat un cert nombre d'experiments; la majoria han estat invalidats per diferents circumstàncies adverses que no han pogut ésser vençudes; fins ara tinc tan sols tres observacions recollides amb prou netedat experimental per ésser publicades.

Cas n.º 534. — J. G. Nen de 8 anys. Els primers símptomes de la malaltia aparegueren sobtadament i

amb gran intensitat pel setembre de 1924. El dia 9 de març de 1925 fou diagnosticada la diabetis. Malgrat el tractament instituït, seguí l'empitjorament ràpid. El dia 30 de març vaig veure per primera vegada el malalt, que em fou portat en estat precomatós amb glucosúria i acetonúria molt intenses, respiració de Kussmaul típica molt pronunciada i ensopiment considerable. Un tractament adequat féu millorar ràpidament l'estat general i desaparèixer els símptomes. A finals d'abril, amb un règim que contenia 75 gr. de proteïnes, 130 de greix i 110 d'hidrats de carbon, i sense gens d'insulina, no hi havia glucosa ni acetona a l'orina. Del 10 al 24 d'agost del mateix any fou realitzat l'experiment que és detallat al quadre I, les dades del qual mostren que ni l'augment del greix, primer seguint igual els hidrats de carbon i les proteïnes del règim, i després essent també aquestes augmentades, ni la disminució del greix, que fou portat novament a la quantitat inicial, no exerciren cap acció manifesta sobre la lleugera cetosi que existia amb el règim inicial.

Es possible que aquest cas fos poc apte per a un experiment d'aquesta mena, en el moment en què aquest fou realitzat, per ésser excessivament satisfactori l'estat del trastorn diabètic, la qual cosa permetia l'aprofitament normal d'una quantitat considerable d'hidrats de carbon i proteïnes.



Cas n.º 730. — Sra. C. C., de 49 anys : Cap a novembre de 1924 símptomes habituals. Pel març de 1925 es diagnòstica diabetis. Malgrat els tractaments instituïts, va empitjorant. Ve a consultar-me per primera vegada el dia 14 de novembre de 1925. Demacració extrema; glucosúria i acetonúria molt intenses, respiració de Kussmaul lleugera. El dia següent s'estableix un coma diabètic complet; és tractat precoçment, i cedeix amb facilitat. Alguns dies més tard, amb dosis molt moderades d'insulina i una alimentació que conté aproximadament 33 gr. de proteïnes, 140 de greix i 85 d'hidrats de carbon, està sense acetona a l'orina i tan sols amb indicis de glucosúria. Pesa 30 quilograms. Trastorns digestius obliguen a donar-li una purga.

Des de l'endemà s'estableix un règim relativament ric en proteïnes i hidrats de carbon, i molt pobre en greix, sense insulina. Les dades exposades en el quadre II mostren la marxa dels esdeveniments.

El coma que s'establí durant la matinada del 30 cedí ràpidament amb l'administració d'insulina. A aquesta observació hom veu com la restricció molt pronunciada del greix no impedí pas que una diabètica gravíssima, sotmesa a una alimentació inadequada, passés en cinc dies d'estar lliure d'acetona i amb glucosúria insignificant a una acidosi intensa que culminà en coma.

La demacració extrema d'aquesta malalta fa pensar que probablement, ultra el greix alimentós fou catabolitzat molt poc greix endogen. De totes maneres, el poc greix que hagué d'ésser metabolitzat representava un excés considerable en relació amb la glucosa catabolitzada normalment, que ja el tercer dia del règim final hagué d'ésser en quantitat insignificant, si es té en compte que fou eliminada poc menys que tota la glucosa que pot suposar-se derivada dels hidrats de carbon ingerits i de les proteïnes catabolitzades.

QUADRE II. — Sra. C. C. Cas n.º 730. Novembre de 1925.

DATA	24	25	26	27	28	29
Proteïnes del règim.....	33	21			71	
Greix del règim.....	140	4			27	
Hidrats de carbon del règim.....	85	27			71	
Glucosúria.....	i.	i.	69,4	105	115	<100
Cossos cetònics totals.....	o	i	1,32	13	21,9	<15.
Amoníac.....			1,35	2,37	2,64	<1,8
Urea.....		9	13,14	21,3	23	<16
Catabòlia proteica. (Urea × 100 : 27.).....		39	48,7	79	85	<60
Insulina. (Unitats per dia.)		—	—	—	—	—
Observacions.....	15	Purga				*

\* Durant les darreres hores s'estableix coma diabètic i es perd orina.

En resum : aquesta observació mostra que la restricció extrema del greix pot ésser inútil i fins potser perjudicial per a lluitar contra l'acidosi, però no demostra pas, com podria semblar a primera vista, que el greix catabolitzat no jugui cap paper en la producció de la cetosi.

Cas n.º 765. — J. A. Nen de 13 anys. Durant l'estiu de 1925 símptomes habituals. Per l'agost es diagnostica diabetis. Malgrat els tractaments establerts, va empitjorant. Es portat per primera vegada al meu consultori el dia 24 de novembre. Demacració molt pronunciada; glucosúria i acetonúria molt intenses; lleuger ensofiment. L'endemà ingressa al Sanatori. El quadre III mostra la marxa dels esdeveniments durant l'experiment de variacions del greix del règim que fou realitzat.



La ingestió de pa, precisament el tercer dia de règim ric en greix, infracció que mai més no fou repetida, treu potser alguna claredat a l'experiment, però de totes maneres pot dir-se que ni l'augment molt considerable del greix de l'alimentació augmentà la cetosi ni la supressió del greix afegit la féu disminuir. També en aquest cas el millorament extraordinari del trastorn diabètic, que amb aquest malalt tingué lloc durant el curs del període experimental, disminueix potser la significació general que hom pot atribuir als fets observats.

#### SUMARI

Sembla la cosa més probable que siguin correctes les línies generals de la doctrina de Shaffer sobre l'equilibri cetogen-anticetogen, que són exposades en el començament d'aquest treball i àmpliament precisades i comentades en el seu curs. Els factors considerats en aquesta doctrina, probablement són els que influeixen la cetosi d'una manera primordial i precisament en el sentit que els és atribuït en aquesta doctrina.

Tot factor que pugui entorpir el metabolisme de la glucosa, i d'una manera concreta i especialíssima el trastorn metabòlic de la diabetis, pot influir la cetosi d'una manera, per bé que indirecta, essencial, i que pot ésser importantíssima en minvar i poder arribar a suprimir la formació de metabolit anticetogen.

Ultra els factors considerats en la doctrina de Shaffer, que mai no deixen d'influir la cetosi, aquesta pot ésser influïda, de més a més, per d'altres factors fins ara desconeguts, que actuen tan sols en determinades circumstàncies. Són exemples d'aquests factors, un que

actua en la gravidesa i determina una especial tendència a la cetosi, i un altre que actua en l'espècie canina i determina una especial resistència a la cetosi.

La relació enunciada per Petren entre la intensitat del metabolisme proteic i l'absència o presència i intensitat de la cetosi, constitueix una regla pràctica d'aplicació força general, però no pas una veritable llei fisiològica fonamentada en relacions essencials dels dos fenòmens.

Els factors que influeixen la cetosi, segons la doctrina de Shaffer, no són pas directament les substàncies administrades amb l'alimentació, sinó les substàncies metabolitzades. Entre unes i altres hi pot haver diferències grans, particularment en allò que es refereix a proteïnes i grasses.

La restricció extrema i particular del greix en l'alimentació dels diabètics greus, fins en moments de cetosi intensa, no està justificada. Es inútil i pot ésser perjudicial.

Amb regimes moderadament pobres en hidrats de carbon i extremadament pobres en proteïnes, la ingestió abundant de greix, per sí sola, no fa aparèixer cetosi intensa ni augmenta d'una manera notable la ja existent.

Amb regimes que no siguin excessivament pobres en proteïnes i amb malalts greus, resta per aclarir si, habitualment o bé en determinades circumstàncies, la quantitat de greix de l'alimentació té una influència molt gran damunt la cetosi. Nombrosos experiments clínics i observacions de diferents autors inclinen a pensar que aquesta influència important és un fet, almenys en algunes circumstàncies. D'altres, fan dubtar-ne.

Els experiments personals exposats mostren que en un cas la restricció extrema i particular del greix alimentós ha estat ineficaç per deturar l'aparició i el pro-

grés d'una cetosi greu i la culminació d'aquesta en coma, i que en dos casos, que l'un molt poc abans, i l'altre fins al moment de començar el període experimental, es trobaven en situació molt greu i presentaven acidosi intensa, variacions molt importants del greix de l'alimentació no han influït d'una manera manifesta la cetosi.

Malgrat la manca d'influència immediata del greix alimentós damunt la cetosi en molts casos, probablement la quantitat de greix catabolitzat juga un paper definitiu en l'aparició, variacions i desaparició de la cetosi. Per bé que la quantitat de greix catabolitzat pot ésser molt diferent i fins força independent de la del greix ingerit, aquesta pot influir en aquella poc o molt, i en alguns casos en grau molt considerable. En conseqüència, des d'aquest punt de vista la quantitat de greix de l'alimentació no és pas cosa indiferent.

*Institut de Fisiologia  
Facultat de Medicina de Barcelona  
i Sanatori per a diabètics*

#### BIBLIOGRAFIA

- F. M. Allen, E. Stillmann i R. Fitz, Total Dietary Regulation in the Treatment of Diabetes, New York, 1919.  
R. Carrasco Formiguera, C. R. de la Soc. de Biol., LXXXVIII, 614, 1923, i XVIII<sup>e</sup> Congrès Français de Médecine, Nancy, 1925. Comptes Rendus, Discussions et Communications diverses, París i Nancy, 1925.  
G. Embden i L. Michaud, Biochem. Zeitschr., 13, 262, 1908.  
W. Falta, Die Mehlfürchtekur bei Diabetes Mellitus, Berlín y Viena, 1920.  
E. P. Joslin, The Treatment of Diabetes Mellitus, Philadelphia

- i New York, 2.<sup>a</sup> edició, 1917, i A Diabetic Manual for the mutual use of Doctor and Patient, Philadelphia i New York, 2.<sup>a</sup> edició, 1919.
- F. Knoop*, Beitr. z. chem. Physiol. und Path., 6, 150, 1905.
- K. Kolisch*, Die Reiztheorie und die modernen Behandlungsmethoden des Diabetes, Berlín i Viena, 1918.
- M. Labbé*, XVIII<sup>e</sup> Congrès français de Médecine, Nancy, 1925. Rapport sur l'Acidose, París i Nancy, 1925.
- F. Maignon*, Journ. de Physiol. et de Path. Gén., 10, 866, 1908.
- L. H. Newburg* i *P. L. Marsh*, Arch. Int. Med., 26, 647, 1920.
- K. Petré*n, Journ. of Biol. Chemistry, 61, 355, 1924, i XVIII<sup>e</sup> Congrès Français de Médecine, Nancy, 1925. Rapport sur l'Acidose, París i Nancy, 1925.
- P. A. Shaffer*, Journ. of Biol. Chemistry, 47, 431; 1921, 49, 143, 1921 i 50, 26, 1922.
- R. M. Wilder*, *W. M. Boothby* i *C. Beeler* Journ. of Biol. Chemistry, 51, 311, 1922.
- R. T. Woodyatt*, Archives of internal Medicine, 28, 125, 1921.