

Laboratorio de Fisiología General del C. S. I. C.
Facultad de Medicina de Valencia
(Prof. J. García-Blanco)

Acción de la N₁-sulfanil-N₂-n-butil-carbamida en dosis única sobre la glucemia de perros norma- les, hipofisoprivos, aloxanizados y pancreoprivos

por

M. González-Rey y V. Antón

(Recibido para publicar el 5 de noviembre de 1956)

Es elevado el número de trabajos, publicados en estos dos últimos años sobre la acción hipoglucemiante del B-Z 55, tanto en los animales del laboratorio como en el hombre. Ello no obstante, el mecanismo de acción de dicho fármaco sobre el intercambio glucídico permanece sin aclarar.

Se admite hoy (4) como posibilidad de acción de esta sulfamida sobre el metabolismo del azúcar : a) Actuando selectivamente sobre las células alfa del páncreas, productoras del glucagón u hormona hiperglucemiante pancreática o disminuyendo o anulando la secreción de éste (2), (5), (6). b) Estimulando las células beta de los islotes pancreáticos con el consiguiente aumento de la insulina producida. c) Potenciando la insulina, que actuaría así en mayor intensidad para la misma dosis. d) Bloqueando o frenando el factor hipofisario diabetogénico y reforzando la acción de la hexoquinasa en el túbulo renal (7). e) Inhibiendo o bloqueando la insulinasa, enzima degradante de la insulina (3) ; también así se ampliaría el efecto de la insulina segregada. f) Bloqueando o intoxicando el sistema enzimático de la glucogenolisis hepática. g) Por más de uno de los mecanismos antes indicados. h) Otros posibles mecanismos, como activación de los procesos enzimáticos degradatorios en

tejidos periféricos o bloqueo de los efectos hiperglucemiantes suprarrenales son poco verosímiles.

Los anteriores mecanismos pueden resumirse: 1) Retrasando la glucogenolisis hepática, bien por acción directa enzimática, bien por inactivación del glucagón o destrucción de sus células secretoras. 2) Activando directa o indirectamente la acción insulínica, bien impidiendo su degradación en el organismo, bien activando su secreción, bien potenciando su acción, bien bloqueando los agentes que se oponen a ella. (1.)

El mecanismo de acción del B-Z 55 ha de abordarse, pues, utilizando el estudio conjunto: 1) De métodos bioquímicos, operando sobre enzimas purificados para demostrar la eventual intoxicación directa del fermento. 2) De métodos fisiológicos y, entre ellos, utilizando animales con eliminación experimental de glándulas endocrinas glucorreguladoras.

En el trabajo presente hemos estudiado en el perro la acción sobre la glucemia de dosis únicas de B-Z 55 en perros normales, aloxanizados, pancreoprivos e hipofisoprivos.

Material y métodos

Se han utilizado exclusivamente perros de ambos sexos y peso comprendido entre 5 y 10 kilogramos, empleándose el B-Z 55 fabricado por la firma Boehringer, que se administró a los animales en dosis de 0,2 gr. por kilogramo de peso.

La vía de administración en la casi totalidad de casos fué la intestinal. La suspensión del fármaco en 30 c. c. de agua se introdujo por el recto con ayuda de una sonda, que permanecía colocada durante media hora para impedir la expulsión. Con el fin de obtener una mayor rapidez y seguridad en la absorción, a la citada suspensión se le añadían 10 unidades Schering de Hialuronidasa (Kinaden). En otros casos, utilizamos concentraciones análogas de la Hialuronidasa de la casa Vister.

Para las determinaciones glucémicas, realizadas siguiendo el método de HAGEDORN-JENSEN, la sangre se extraía de la arteria femoral, practicando en todos los casos una determinación antes de administrar el medicamento, estando el animal en ayuno previo de 12 horas.

En una serie de determinaciones glucémicas practicadas entre 2 y 18 horas, se observó que en perros normales, el máximo efecto hipoglucemiante por vía oral tenía lugar entre 4 y 8 horas, adoptándose como norma en los experimentos, las tomas de sangre en las horas 4.^a, 6.^a y 8.^a después de la administración del medicamento.

Otro grupo de ensayos extendido a seis perros permitió comprobar que la hialuronidasa en los animales normales, administrada por vía rectal, carecía, en absoluto, de efecto hipoglucemiante, provocando, en algunos casos, un aumento de la glucemia de un 10 a 20 % entre la 4.^a y 8.^a hora.

Un segundo grupo de animales correspondía a perros a los que se les había extirpado previamente la hipófisis, operación que se practicó por vía palatina bajo anestesia de cloralosa y siguiendo la técnica de Mc LEAN (9); a los quince días de la operación se investigaba en ellos la acción del B-Z 55 siguiendo idéntica marcha que en los normales.

A un nuevo grupo que se les aloxanizó por inyección venosa de 80 mgr. por kilogramo de aloxana Merck, disuelta en 10 c. c. de agua. A las 48 y 72 horas se investigó la glucemia de estos animales utilizando aquéllos en los que se demostraba la existencia de la diabetes aloxánica. El fármaco hipoglucemiante se investigaba en ellos con las mismas normas antes expuestas.

Finalmente, a varios perros se les extirpó totalmente el pán-

TABLA I

Acción del BZ - 55 en perros normales

Perros	Ayunas	4 horas	6 horas	8 horas	Observaciones
1	0,83	0,48	—	0,47	Con hialuronidasa. Vía rectal
2	1,06	0,83	1,08	0,83	Idem
3	0,71	0,61	0,59	0,57	Idem
4	1,25	0,88	0,79	0,98	Idem
5	1,07	0,81	0,71	0,81	Idem
6	1,04	—	0,92	1,02	Idem
7	1,04	0,76	0,96	0,90	Sin hialuronidasa. Vía rectal
8	1,00	0,72	0,56	0,90	Idem
9	0,96	0,94	0,98	0,76	Idem
10	1,22	0,99	1,14	1,22	Idem
11	1,23	0,99	1,02	1,18	Idem
12	0,95	—	0,52	0,42	Sin hialuronidasa. Vía oral
13	1,04	—	0,70	—	Idem
14	0,88	—	0,80	—	Idem
15	1,17	1,04	—	—	Idem
16	0,84	0,73	—	—	Idem

creas por la técnica de LE PLAY (8), con anestesia cloralósica. Después de comprobar por determinación glucémica el establecimiento de la diabetes páncreopriva se estudió la acción del B-Z 55 como en los demás grupos de perros.

Resultados

Los resultados obtenidos se recogen en los cuadros I a IV. En todos ellos se dispone en la primera columna la glucemia obtenida inmediatamente antes de la administración del fármaco; en las columnas siguientes las glucemias que corresponden a la 4.^a, 6.^a y 8.^a hora después de ingresar el BZ-55. En la columna última se indica la vía de administración y si a esta acompañaba la de hialuronidasa.

En el cuadro I corresponde a los perros normales, el II, a los hipofisoprivos, el III a los afectos de diabetes aloxánica y el IV a los diabéticos pancreoprivos.

TABLA II

Acción del BZ-55 en perros hipofisoprivos

Perros	Ayunas	4 horas	6 horas	8 horas	Observaciones
1	1,19	0,90	0,96	0,86	Con hialuronidasa Vía rectal
2	1,08	0,63	0,64	0,58	Idem
3	1,06	0,74	0,81	0,83	Idem
4	0,92	0,87	0,51	0,77	Idem
5	0,95	0,72	0,76	0,78	Idem
6	0,96	0,74	0,69	0,87	Idem

TABLA III

Acción del BZ-55 en perros aloxanizados

Perros	Ayunas	4 horas	6 horas	8 horas	Observaciones
1	3,00	2,82	2,54	2,54	Con hialuronidasa Vía rectal
2	1,99	1,86	1,76	1,76	Idem
3	3,85	2,98	3,32	3,10	Idem
4	3,00	2,47	2,24	3,86	Idem
5	3,44	4,44	4,56	3,82	Idem

TABLA IV

Acción del BZ-55 en perros pancreoprivos

Perros	Ayunas	4 horas	6 horas	8 horas	Observaciones
1	3,03	3,60	4,37	4,44	Con hialuronidasa Vía rectal
2	3,68	2,81	2,52	2,32	Idem
3	4,08	5,24	4,90	5,72	Idem
4	1,54	2,30	2,68	3,22	Idem
5	2,50	2,58	3,32	2,62	Idem
6	2,62	2,96	3,10	2,22	Idem
7	2,47	2,60	2,66	3,10	Idem

Discusión

De la lectura de los cuadros precedentes, se deducen algunas consecuencias de interés para juzgar el mecanismo de acción del B-Z 55.

El cuadro n.º I (perros normales) muestra que, en la dosis de 0,2 gr/kg. y vía rectal, se obtiene un descenso constante de la glucemia que alcanza entre la 4.^a y la 8.^a hora y que, oscila entre 9 y 56 %. Teniendo estos perros intactos todos los mecanismos glucorreguladores este resultado no prejuzga el modo de acción del fármaco.

Del cuadro n.º II se deduce que, en ausencia del factor hiperglucemiante antehipofisario, el B-Z 55 actúa descendiendo la glucemia en 24 a 46 % ; por lo tanto, el mecanismo de acción de la sulfanilcarbamida no radica esencialmente en el bloqueo de la mencionada increción hipofisaria. Considerando solamente este preparado, el fármaco podría actuar : a) actuando la secreción o acción insulínica por cualquiera de los procedimientos antes indicados. b) Impidiendo la secreción o acción del glucagón. c) Frenando directamente el proceso de glucogenolisis hepática.

El cuadro n.º III nos informa que en el 80 % de los perros aloxanizados se obtiene un descenso glucémico de 11 a 22 %, de caracteres parecidos al logrado en los perros normales. Como estos animales tienen prácticamente anulada la secreción insulínica por su lesión de las células beta, la hipoglucemia que provoca el fármaco no puede radicar en un aumento, potenciación, hipersecreción o menor degradación de la insulina. Restan como posibles mecanismos la acción sobre el glucagón o su secreción y la antiglucogenolítica hepática.

En el perro pancreoprivo tenemos un preparado que carece, en absoluto, de células beta y de la gran mayoría de las células alfa (se admite la presencia de éstas en las paredes intestinales). En seis, de los siete perros estudiados, el B-Z 55 produce un ascenso de la glucemia de 19 a 110 %. Llegamos en este caso a la conclusión de que el fármaco no ha de actuar directamente sobre el proceso enzimático responsable de la glucogenolisis hepática, puesto que si así fuera habría de producirse la hipoglucemia. Admitiendo que la secreción de glucagón extrainsular en el perro pancreoprivo sea prácticamente nula, si el fármaco provoca hiperglucemia frenando la acción de la citada hormona hiperglucemiante se explica que, en este caso, el descenso glucémico no tenga lugar. Queda por aclarar, en todo caso, el ascenso del azúcar sanguíneo producido por el B-Z 55 en el perro pancreoprivo.

Resumen

Se estudia la acción de una dosis de 0,2 gr. por Kgr. de N₁-sulfanil-N₂-n-butyl carbamida (B Z-55) administrada por vía enteral sobre la glucemia de perros normales, hipofisoprivos, aloxanizados y pancreoprivos a la cuarta, sexta y octava horas después de la administración del fármaco.

En los once perros normales estudiados se obtiene sin excepción un descenso glucémico que oscila entre 9 y 56 %.

En los perros hipofisoprivos también se produce una baja glucemia que varía de 24 a 46 %.

En los perros aloxanizados tiene lugar un descenso del azúcar sanguíneo de 11 a 22 %. En uno de los cinco perros se obtuvo un ascenso.

En los perros pancreoprivos se observa por el contrario un ascenso glucémico de 19 a 110 %.

Se admite que la inactivación del glucagón o de su secreción por el BZ-55 explica mejor que otros mecanismos los resultados antes expuestos.

Queda sin aclarar el aumento de la glucemia que provoca el fármaco en los perros pancreoprivos.

Nos es grato expresar aquí nuestro sincero agradecimiento al Prof. Dr. R. BARTUAL, Catedrático de esta Facultad, por la dirección de las operaciones de hipofisectomía y por el material que ha puesto al servicio de este Laboratorio para realizarlas. También agradecemos su colaboración personal al Alumno Interno de la Cátedra de Fisiología don Vicente Marco y a los Alumnos agregados de la misma D. J. V. Bori, J. Pradells, E. Fabregat, J. Mira F. Jorro y I. Calatayud.

Deseamos también manifestar nuestro agradecimiento a las Casas VISTER (por su generosa donación de Hialuronidasa) y a los ETABIS KUHL-MANN de París por la Cloralosa suministrada.

Summary

Action of N₁-sulphonyl-N₂-n-butyl-carbamide in a single dose on the glucemia of normal, hypophysectomised, aloxanised, and pancreatectomised dogs.

A brief review is made of the principal mechanisms by which the hypoglycemia-producing action of B-Z 55 could be explained, and which can be resumed as follows:

a) By delaying liver breakdown of glycogen either by direct action on the enzyme system or by opposing the secretion or action of glucagon.

b) By activating insulin action in direct or indirect form, blocking the agents which degrade it or oppose its action.

In order to contribute to the knowledge of the mechanisms of action of the above-mentioned sulfonamide, a comparison of its action has been studied in 16 normal dogs, in six the hypophysis of which had been removed, in five made diabetic by previous injection of aloxan, and in seven made diabetic by total extirpation of the pancreas.

In all cases the glycemia was determined before, and 4, 6 and 8 hours after, the administration of the drug by intestinal route, the dose being 0,2 g. per kilo of body weight.

In the sixteen normal dogs studied a fall in the blood-sugar oscillating between 9 and 56 % is found without exception.

In the hypophysectomised dogs a decrease in blood sugar which varies between 24 and 46 % is also found.

In the aloxanised dogs a glycemic fall of between 11 and 22 % takes place. In one of five dogs an increase was found.

In the pancreatectomised dogs on the contrary, a rise in blood sugar of 19 to 110 % was observed.

It is admitted that the inactivation of glucagon or of its secretion by B-Z 55 explains better than the other mechanisms the results before shown.

The increased glycemia provoked by the drug in the pancreatectomised dogs remains obscure.

Bibliografía

- (1) BERINGER Y COLS.: *Munch. Med. Woch.*, **3**, 98-106, 1956.
- (2) BERTRAM, F., BENDELDT, F. y OFTO, H.: *Dtsch. Med. Woch.*, **7**, 10, 1955.
- (3) CONSTAM, S. R.: *Medec. et Hygiene.*, **30**, 3, 1956.
- (4) Chemical and Eng. News. apr. 2, 1956.
- (5) FERNER, H.: *Munch. Med. Woch.*, **51**, 1730, 1955.

- (6) FERNER, H. y RUNGER, W. : *Dtsch. Med. Woch.*, **81**, 33, 1956.
- (7) FRAENKEL, A. y SCHULZ, K. : *Dtsch. Med. Jour.*, **7**, 209, 1956.
- (8) LE PLAY : *Technique opératoire physiologique*. Paris, 1912.
- (9) MARKOWITZ, J. : *Cirugía Experimental*, Edit. Labor, Argentina, 1943.