

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

Acción de la N-(4-metil-benzolsulfonil)-N-butil-carbamida en dosis única rectal sobre la glucemia de perros hipofisoprivos y diabéticos

por
M. González-Rey y V. Antón

(Recibido para publicar el 20 de julio de 1957)

En el plazo de pocos meses, sin haberse llegado a un conocimiento completo del mecanismo de acción de las sulfamidas hipoglucemiantes, parece que se ha aclarado algún aspecto determinado del problema. Es hoy admitido por la mayoría de los investigadores, como LOUBATIERES (5) y HOUSSAY y PENHOS (3), que una buena parte, al menos, de la acción hipoglucemiante de dichos fármacos se debe a su acción estimulante y neoformadora de células β .

En el trabajo presente hemos estudiado la acción del D-860 administrado por vía rectal a perros normales, hipofisoprivos, pancreoprivos y aloxanizados, siguiendo idéntica marcha a la utilizada previamente por nosotros (2) con el BZ-55, con el fin de estudiar comparativamente la acción hipoglucemiante de ambas sulfanilureas.

Material y métodos

Para la realización de este trabajo hemos empleado perros adultos de ambos sexos, en ayunas desde 14 a 18 horas antes de comenzar la experiencia y cuyos pesos oscilaban entre 5 y 10 kilogramos.

El producto experimentado, que nos fué gentilmente donado por la firma comercial Hoechst con el nombre de Rastinon, se administró en una sola dosis de 0,2 g. por kilogramo de

peso por vía rectal y sin adición simultánea de hialuronidasa, pues hemos comprobado que esta sustancia no modifica en los perros la rapidez del proceso de absorción rectal del producto.

Las tomas de sangre para las determinaciones de glucemia se practicaron a las cuatro, seis y ocho horas después de haber administrado el fármaco.

Los experimentos se llevaron a cabo en cuatro grupos de perros: 1, hipofisectomizados, cuatro meses antes de la experiencia; 2, pancreoprivos, cuya operación se efectuó dos a cuatro días antes; 3, aloxanizados, con dos días de antelación al experimento; 4, normales, para término de comparación.

Por lo demás, la metódica empleada es la misma que hemos seguido en nuestro trabajo a propósito de la acción del BZ-55 (2).

Resultados

Los resultados obtenidos se recogen en los cuadros I a IV. En todos ellos se dispone en la primera columna la glucemia

CUADRO I
Variaciones de la glucemia en perros normales, a los que se les administra por vía rectal 0,2 g/Kg. de D-860

Perro	Normo-glucemia	A las 4 horas	A las 6 horas	A las 8 horas
I	1,40	1,41	0,91	0,95
II	1,20	1,29	0,79	0,79
III	1,08	0,72	0,61	0,68
IV	0,90	0,77	0,75	0,72

CUADRO II
Variaciones producidas en la glucemia en perros hipofisoprivos, a los que se les administra por vía rectal 0,2 g/Kg. de D-860

Perro	Normo-glucemia	A las 4 horas	A las 6 horas	A las 8 horas
I	0,96	0,95	0,86	0,95
II	0,99	0,75	0,70	0,75
III	0,97	0,70	0,81	0,66
IV	0,90	0,72	0,74	0,72
V	0,93	0,88	0,84	0,77

CUADRO III

Variaciones producidas en la glucemia de perros pancreoprivos, a los que se les administra por vía rectal 0,2 g/Kg de D-860

Perro	Normo-glucemia	A las 4 horas	A las 6 horas	A las 8 horas
I	5,00	5,60	6,50	6,32
II	3,85		3,98	3,86
III	3,98	5,40	5,50	muerte

CUADRO IV

Variaciones producidas en la glucemia de perros aloxanizados, a los que se les administra por vía rectal 0,2 g/Kg. de D-860

Perro	Normo-glucemia	A las 4 horas	A las 6 horas	A las 8 horas
I	2,06	2,47	2,66	2,72
II	2,17		2,17	2,30
III	2,22	4,08	3,88	4,56
IV	3,55	3,00	2,92	3,21
V	4,72	3,86	3,94	3,54
VI	2,35	2,43	2,53	2,28
VII	2,50	2,28	2,10	2,23
VIII	2,64	2,01	1,91	1,95
IX	2,90	2,88	2,77	2,84
X	2,18	2,88	2,90	2,35

obtenida inmediatamente antes de la administración del fármaco; en las columnas siguientes las glucemias que corresponden a las 4.^a, 6.^a y 8.^a horas después de ingresar el D-860.

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

Discusión

En los perros normales, el D-860 provoca un descenso glucémico del 20 al 44 por 100.

En los hipofisoprivos, la baja glucémica obtenida es de 11 a 32 por 100.

Los animales pancreoprivos reaccionaron uniformemente con un ascenso glucémico que osciló entre 3 y 38 por 100.

Los resultados obtenidos en estos tres grupos de animales, comparados con los hallados en las experiencias con BZ-55 (2) son concordantes en el sentido de ascenso o descenso, pero de inferior cuantía.

Por los resultados obtenidos en pancreoprivos, tanto en esta serie de experiencias como en otras anteriores (1, 2) podemos establecer que es un hecho casi constante el ascenso de la glucemia consecutivo a la administración de las sulfanilureas hipoglucemiantes a dichos animales en el plazo de pocas horas. Siendo el nivel glucémico la resultante de múltiples factores que concurren a su regulación, no podemos ofrecer una explicación con base experimental suficiente para las variaciones que de él hemos observado en el curso de nuestras experiencias. Admitida la existencia de células alfa extrapancreáticas, y demostrado por VAN HOLT (4) y otros que las sulfanilcarbamidias hipoglucemiantes actúan sobre dichas células, pensamos que en una primera fase irritativa, antes de ser dañadas gravemente, pueda estimular la producción de glucagon.

Los resultados obtenidos en perros normales, hipofisoprivos y en la mayoría de los diabéticos por aloxana, pueden ser bien explicados a la luz de la teoría de Loubatieres, que cuenta en su apoyo importantes hechos experimentales, y según la cual la acción hipoglucemiante de las sulfamidias se debe al estímulo secretor y neoformador sobre las células beta.

Un cierto número de perros aloxanizados, los casos uno, dos y tres, reaccionan con hiperglucemia a la administración de D-860. Creemos probable que se trate en estos casos de animales pertenecientes al grupo de aquellos que hasta las 72 horas no alcanzan su nivel máximo de glucemia postaloxánica, y habiéndose administrado el D-860 a las 48 horas, el fármaco no fué suficiente para contrarrestar y vencer el ascenso glucémico que iba teniendo lugar.

Nuevamente tenemos que expresar nuestra gratitud a los ETABTS. KUHLMANN de París por la cloralosa que generosamente nos proporcionaron para el presente trabajo, al Instituto Farmacológico Latino por la penicilina empleada en las operaciones quirúrgicas, y a los Alumnos Internos Supernumerarios de esta Cátedra señores Bori, Botella, Vilar Blasco y Jorro por la eficaz ayuda que nos han prestado.

Resumen

Se estudia la acción de una dosis de 0,2 gr. por Kg. del N-(4-metilbenzolsulfonil)-N-butilcarbamida (D-860) administrada por vía enteral sobre la

glucemia de perros normales, hipofisoprivos, aloxanizados y pancreoprivos a la 4.^a, 6.^a y 8.^a horas después de la administración del fármaco.

Se confirma que el fármaco actúa de igual forma que el BZ-55 en los perros normales, hipofisoprivos y pancreoprivos.

En los perros aloxanizados se obtiene un descenso en un 50 % y un ascenso en un 30 %.

Se estima que el ascenso en los aloxanizados es debido a que no habían alcanzado su estabilización glucémica en las 48 horas que precedieron a la administración del producto.

Se admite que el fármaco en igualdad de dosis posee menor efecto hipoglucémico que el BZ-55.

Summary

Action of n-(4-methyl-benzolsulphonyl)-n-butylcarbamide in simple rectal doses on glycaemia of hypophysectomised and diabetic dogs

A study is made of the effect of single doses of D-860 0.2 gr./kg. weight, on the glycaemia of normal, hypophysectomised, pancreatectomised and aloxanized dogs all fasting for 24 hours.

Administration of the drug was by rectum, suspended in 20 c. c. water, taking the glycaemias immediately before and 4, 6 and 8 hours after giving the substance.

Extirpation of the hypophysis was done four previously, the pancreas was removed two to four days, and aloxanisation done two days, before carrying out the experiments.

It is confirmed that the drug acts in the same manner as BZ-55 in normal, hypophysectomised and pancreatectomised dogs.

In aloxanised dogs a fall was found in 50 %, and rise in 30 %.

It is estimated that the increase found in aloxanised dogs is due to their not having reached stabilization of blood sugar in the 48 hours preceding administration.

It is admitted that for equal doses the drug has less hypoglycaemic effect than BZ-55.

Bibliografía

- (1) ANTÓN, V., y GONZÁLEZ-REY, M. : IV Journées Biochimiques Montpellier. Mayo, 1957.
- (2) GONZÁLEZ-REY, M., y ANTÓN, V. : *R. esp. de Fisiol.*, **13**, 1, 1957.
- (3) HOLT, VON, y col. : *Naturwissenschaften*, **41**, 166, 1954 y *Archiv. exp. Pathol. Pharmacol.*, **224**, 66, 1955.
- (4) HOUSSAY, B., y PENHOS : *Rev. Soc. Argent. Biol.*, 1956.
- (5) LOUBATIÈRES, A. : IV Journées Biochimiques Montpellier, Mayo, 1957

