La Crónica Médica

APARTADO POSTAL 2563

LIMA - PERU

COMITE DE REDACCION

CARLOS A. BAMBAREN Director

REDACTORES



EDMUNDO ESCOMEL — CARLOS MORALES MACEDO
LUIS D. ESPEJO — RAFAEL M. ALZAMORA — JOSE MARROQUIN
ERNESTO EGO-AGUIRRE — JORGE AVENDAÑO HUBNER
LUIS QUIROGA QUINONES — HUMBERTO PORTILLO
JOSE B. JIMENEZ CAMACHO
GUILLERMO KUON CABELLO

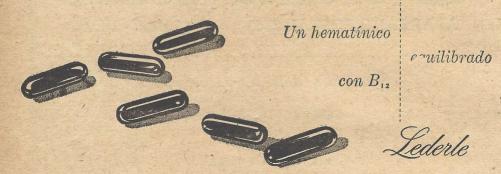
Año 70.- Núm, 1076

Febrero 1953

SUMARIO

NUMERO MONOGRAFICO

Acción de la nicotinamida sobre la glucemia del co-	
nejo, por la Q. F. Srta. Juana Castro Barahona.	
Acción de las vitaminas sobre la glucemia, pág	21
Acción de la nicotinamida sobre la glucemia, pág	26
Experimentos realizados, pág	31
Conclusiones, pág	34



LEDERMON

EN CAPSULAS

Porque su fórmula es tan perfectamente equilibrada en lo que al contenido de vitaminas, minerales, ácido fólico y B₁₂ se refiere, esta droga goza cada vez de mayor aceptación entre los médicos. Produce resultados notables cuando se la emplea para la regeneración de las células rojas en las anemias simples. Los facultativos la prescriben tanto para las anemias hipoférricas como las macrocíticas.

Las cápsulas de Ledermon Lederle hierro-B₁₂-C-ácido fólico-estómago-fracción de hígado, se envasan en frascos de 25, 100 y 1.000, ya sea en fórmula para adultos o fórmula infanta.

*Marca de fábrica



. . . UN TIMBRE DE HONOR

LEDERLE LABORATORIES DIVISION

AMERICAN Cyanamid company . 30 ROCKEFELLER PLAZA, NEW YORK 20, N.Z.

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima Catedrático Dr. Carlos A. Bambarén

Acción de la nicotinamida sobre la glucemia del conejo

Por la Q. F. Srta, JUANA CASTRO BARAHONA



El Acido nicotínico y la nicotinamida han adquirido interés en estos últimos tiempos, porque además de aportar núcleos químicos para la formación de holofermentos que actúan en el interior del organismo desintegrando los hidratos de carbono en sus componentes más sencillos, intervienen en el metabolismo de los glúcidos, influyendo, por lo tanto, en los factores diabetógenos que adquirieron mucha precisión desde que se demostró la acción diabetizante del Aloxano.

La acción de la Nicotinamida se ha estudiado ampliamente en relación con la glucemia, sosteniendo muchos autores que es hipoglucemígena en sinergismo con la Insulina, mientras que otros afirman lo contrario.

Tratando de dilucidar este tema he realizado el presente trabajo, que consta de las siguientes partes: En la primera, estudio la acción de las vitaminas sobre la glucemia, puntualizando los principales resultados conocidos; en la segunda, analizo la acción farmacológica de la Nicotinamida sobre la cantidad de glucosa sanguínea, refiriendo las contribuciones más importantes sobre el tema; en la tercera parte expongo los experimentos realizados estudiando la acción de la Nicotinamida sobre la glucemia del conejo; por último, formulo las conclusiones, citando al final la bibliografía consultada.

Es grato deber, testimoniar mi agradecimiento al Dr. Carlos A. Bambarén, catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia de Lima, quien me sugirió el tema, proporcionándome bibliografía y resolviendo las cuestiones que se presentaron en el curso del trabajo que se llevó a cabo en el Laboratorio de Farmacología de la Facultad.

ACCION DE LAS VITAMINAS SOBRE LA GLUCEMIA

La acción que las vitaminas ejercen sobre la glucemia es de difícil enjuiciamiento, siendo actualmente tema de discutida in-

Universidad del Pero. Decana de América

vestigación, porque son varias las vitaminas que tienen acción sobre el metabolismo de los hidratos de carbono.

Gracias a la capacidad que tiene el Hígado de responder a la Insulina endógena, se mantiene el equilibrio de los hidratos de carbono, glucógeno hepático y glucosa sanguínea; el funcionamiento hepático anormal que impide utilizar adecuadamente la Insulina, es contrarrestado por las vitaminas, que sensibilizarían la acción de la Insulina, influyendo directamente sobre la glucemia.

Vitamina A.— Las relaciones entre Vitamina A y metabolismo de los hidratos de carbono no son concluyentes y aunque se sabe que guardan relación, no se puede decir con seguridad, sobre qué etapa interviene.

La cifra mayor de Vitamina A que se ha encontrado en la sangre, corresponde a los enfermos con Diabetes mellitus; este hecho lo explican algunos autores suponiendo que existen trastornos especiales del metabolismo, aduciendo otros una génesis alimenticia.

En el año 1940 Brazer y Curtis (2) demostraron que sujetos jóvenes con Diabetes mellitus eran incapaces de convertir el Caroteno en Vitamina A. Según Pittaluga (18) el Páncreas interviene, cuando menos, durante el desarrollo de los organismos jóvenes, en el metabolismo intermediario de la Vitamina A.

En cuanto a su relación con la Insulina, Roller y Bauereisen (24) han comprobado mediante la experimentación animal, ciertas relaciones antagónicas entre Insulina y Vitamina A, ésta es capaz de aumentar el contenido de Glucógeno hepático, pero el punto donde actúa no radicaría en el aparato insular.

Se dice que es necesaria cierta proporción entre Caroteno y Vitamina A para la formación del metil-glioxal en el desdoblamiento de la Glucosa, y Stepp, (29), por último, dice que cuando hay carencia de Vitamina A, el organismo se torna más susceptible a la Insulina.

Vitamina B1.— La Vitamina B tiene acción sobre la Glucosa sanguínea, según se ha comprobado, siendo interesante estudiar la forma como se la relaciona con el metabolismo de los Hidratos de carbono.

Desde 1911 se descubrió en la levadura un fermento que, sin intervención del oxígeno, convierte el Acido Pirúvico en aldehido acético: este fermento se llamó Carboxilasa.

Durante algún tiempo se creyó que la Carboxilasa no necesitaba coenzima, hasta que en 1932 se demostró que existía una sustancia llamada co-carboxilasa. Lohman y Shuster (11), en 1927, obtuvieron la co-carboxilasa pura, demostrando que era Pirofosfato de tiamina; o, en otros términos, que el Pirofosfato es el grupo prostético de la Carboxilasa.

Desde entonces, se han acumulado pruebas que la Tiamina es esencial en las fases intermedias del metabolismo de los Hidratos de carbono.

Según Stepp (29) aumenta el consumo de Vitamina B cuando se ingiere grandes cantidades de Hidratos de carbono. Gutierrez Noriega (6) afirma, basado únicamente en fuentes bibliográficas, que "la Vitamina B es una verdadera coenzima de la Carboxilasa, que requiere difosfato de fiamina y Magnesio iónico. Puesto que la Carboxilasa es una de las coenzimas de la desintegración de la glucosa, el papel de la Tiamina, en este proceso metabólico, está claramente definido. Cuando los tejidos animales avitaminósicos, en especial el cerebro, no consumen oxígeno, basta añadir Tiamina para que la utilización del oxígeno se restablezca".

Desde 1923 se comprobó la acción hipoglucémica de los extractos de levadura; éstos producían disminución de la glucemia en perros despancreatizados; este efecto también fué observado en el hombre. Según Stepp (30) dosis diarias de 10 a 30 gr. de Levadura seca, podrían sustituír a la Insulina en los casos de Diabetes total, parcial o semi grave; sólo Drigalski no pudo alcanzar resultados satisfactorios en sus ensayos con Levadura, porque la medicación duró once días y es necesario que la Levadura se administre durante seis a ocho semanas para obtener acción farmacológica más duradera que la Insulina.

Esta acción hipoglucémica de la Levadura se debe a varios factores: principalmente los factores del complejo B, como la

vitamina B1, la nicotinamida y la riboflavina.

Separada la Vitamina B1 del complejo, su acción fué mejor estudiada y los investigadores verificaron, entre otras cosas, que una avitaminosis B1 disminuía la tolerancia a la dextrosa, no siendo raro encontrar aumento de la glucemia a punto de provocar glucosuria. Stepp dice que la Vitamina B1 "hace disminuír la glucemia de los animales normales e intensifica la acción de pequeñas dosis de Insulina; debilita, en cambio, la acción convulsiva que ejercen las dosis grandes de este cuerpo".

B. Lorenzo Velasquez (33) relaciona la Vitamina B1 con la Vitamina C en sus vinculaciones con la función pancreática, especialmente con la insulínica. "La Tiamina dá una reacción primero hiperglucemiante que falta si se administra simultáneamente con Vitamina C; 5 miligramos de Vitamina B y 300 miligramos de Vitamina C dan una reacción insulinógena y administradas durante un cierto tiempo pueden ahorrar Insulina, pues aumentan la tolerancia hidrocarbonada". En cambio, Goodman y Gillman (9) dicen de esta Vitamina que "ni siquiera las grandes dosis altera la concentración del azúcar en la sangre, no obstante que el papel fisiológico de las vitaminas concierne al metabolismo intermedio de los carbohidratos".

Roux e Ivonne en 1946 (25) inyectaron a perros, cobayos y conejos el ésterpirofosfórico de la Aneurina (co-carboxilasa) por vía intravenosa y subcutánea; se obtuvo disminución del azúcar sanguíneo en la siguiente proporción: en los cobayos 40%, en los perros 38% y en los conejos 21%.

Henry Roux, Maurice Recordier y Pierre Augier (26) en el mismo año realizaron experimentos en sujetos diabéticos: la dosis de co-carboxilasa inyectada fué de 100 miligramos; se

obtuvo hipoglucemia hasta la duodécima hora, registrándose paralelamente disminución de la glucosuria y del volúmen de la orina.

G. Montes y J. Cárdenas (17), de Bogotá, en 1950 obtuvieron notable disminución de la glucemia, cuando administraron a conejos normales Pirofosfato y Ortofosfato de Tiamina. Estas mismas sustancias las administraron a sujetos diabéticos, los cuales presentaron franca reducción de la hiperglucemia y desaparición de glucosuria.

Vitamina B2.— La Riboflavina disminuye la glucemia, tanto del individuo sano como del diabético, cuando se inyectan 4 miligramos: esta disminución fluctúa de 20 a 30 miligramos

por ciento.

Según Stepp (30) también ejerce acción curativa en la glucosuria no diabética: "La reabsorción de la glucosa en los túbuli del riñón depende de la fosforilación previa de los azúcares; para esto es indispensable el fosfato de lactoflavina; debido a este mecanismo, la lactoflavina ejerce efectos curativos también en la glucosuria no diabética, originada por trastornos de la reabsorción tubular. Dosis perorales de Lactoflavina disminuyen la glucosuria de la diabetes por floridzina (Hoff) y en la diabetes renal del hombre (Rich-Thadder)".

La función esencial de esta vitamina sobre el metabolismo intermediario glucídico, puede explicar la acción hipoglucémica en el diabético y en el conejo normal de las inyecciones de Riboflavina. Esta acción hipoglucémica se manifiesta mejor cuan-

do se administra conjuntamente con Tiamina.

Trabajando Martín (14) con perros pancreatectomizados y sometidos a dieta libre de Vitamina B, observó que la Insulina pierde la actividad, hasta el punto que ni grandes dosis de la misma (dosis hasta ocho veces mayor que las indicadas) son incapaces de evitar la glucosuria. Añadiendo a la dieta Vitamina B1 solamente, resultó ineficaz; pero añadiendo Riboflavina logró que la Insulina recuperase rápidamente su eficacia primitiva, desapareciendo la glucosuria con las dosis pequeñas del comienzo.

En 1945 Pons (19) contribuyó al mejor conocimiento del problema demostrando que dosis de 350 gammas de Riboflavina por 100 gramos de peso del animal, disminuye el azúcar sanguíneo en 10% dentro de 30 minutos, perdurando su acción hasta después de tres horas y media, en la misma proporción. Administró después esta vitamina junto con Insulina (0.5 U. I. por 100 gramos de peso) y la hipoglucemia fué mayor en 10% que empleando solamente Insulina, persistiendo el efecto hasta 3 horas y media, mientras que fa Insulina sola, sólo restablece la normalidad dentro de ése período de tiempo.

Vitamina B6.— Sobre la acción de la Piridoxina se sabe muy poco; reabsorbida se anula en el organismo sobre todo en los riñones, hígado y músculos, en forma de compuesto proteico, eliminándose por la orina. Como tiene acción muy similar a la

Riboflavina se supone que también posee acción hipoglucémica,

pero no se ha comprobado.

Acido Nicotínico o Factor P-P.— El Acido nicotínico es trasportador de oxígeno, formando parte de la molécula de ciertas coenzimas, que promueven las oxidaciones celulares. Esta Vitamina tiene relación con el metabolismo de los hidratos de carbono y por lo tanto ejerce acción sobre la glucemia, aunque existe controversia sobre sus efectos, porque aunque la mayoría acepta su acción hipoglucémica, otros sostienen que no influye sobre la glucosa de la sangre.

Poumeau-Delille y Fabiani (20) haciendo experimentos en el hombre e inyectando Nicotinamida por vía intravenosa, ob-

tuvieron en todos los casos evidente hipoglucemia.

Marche y Delbarre (13) tambié trabajaron en el hombre realizando 18 experimentos, de los cuales 14 presentaron hipoglucemia, 3 hiperglucemia y 1 no ofreció variación alguna en exámenes sucesivos.

Ledrut (12) hizo experimentos en conejos administrando Nicotinamida tanto por vía oral como intravenosa, obteniendo

siempre hipoglucemia.

Al lado de estas afirmaciones favorables a la acción hipoglucémica de la Nicotinamida, hay otras contrarias como la de Sachchidananda Banarjee y Naresch Chandra Ghosh (31) que habiendo trabajado sobre personas normales y diabéticas no encontraron ninguna acción definida de la Nicotinamida sobre la glucemia.

Wade H. (34) también informó que sus experimentos llevados a cabo con diabéticos, no habían dado ningún resultado, pero sin formular respuesta definitiva, ya que los consideraba de número reducido.

Vitamina C.— La vitamina C con su especial capacidad reductora, participa en los procesos metabólicos de los hidratos de carbono, ocasionando glucosis. En anaerobiosis transforma una molécula de Glucosa en dos moléculas de Acido láctico, por hidrogenación.

La carencia de Vitamina C disminuye la cantidad de Glucógeno del Hígado, pudiendo intensificarse la formación de Glucógeno administrando Vitamina C.

Banarjee (3) estudió en 1947 las relaciones entre carencia de vitamina C y metabolismo de los glúcidos, ya que en la Diabetes mellitus aumentan las necesidades de Vitamina C.

Pittaluga (18) refiere que en el escorbuto experimental de los cobayos, se ha comprobado que la tolerancia del azúcar disminuye, lo mismo que el contenido del Glucógeno hepático; el contenido de Insulina en el Páncreas de estos animales, está disminuído hasta cerca de la cuarta parte y sigue disminuyendo conforme avanza el síndrome carencial. La deficiencia crónica de Vitamina C puede ocasionar, por insuficiencia de secreción insulínica, una alteración degenerativa en los islotes de Langerhans, acarreando trastornos en el metabolismo de los hidratos

de carbono, convirtiéndose en un factor etiogénico de la Dia-

Stepp, Schroeder y Altenburger (30) han invectado por vía endovenosa Acido ascórbico en el hombre sano, observando disminución en la glucemia, más no han obtenido el mismo efecto en pacientes que requieren un mayor consumo de Vitamina C, grupo al cual pertenecen los diabéticos.

Azzodi y Mosony (1) experimentaron en perros a los cuales se les intensificaba la secreción de Insulina mediante una inyección intravenosa de Vitamina B1 y Vitamina C. Suponen que la Vitamina C actúa en las terminaciones del nervio vago.

B. Lorenzo Velásquez (33) dice que administrando simultáneamente Vitamina C y B1 se produce reacción insulinógena, que en cierto modo aumenta la tolerancia a los hidrocarbonados, pudiendo ahorrarse Insulina.

Por último, Santos Ruiz (28) también afirma que una pequeña dosis de Vitamina C aumenta la glucemia del cobayo y

en dosis mayor la disminuye.

Vitamina D.— Santos Ruiz (28) relaciona fisiológicamente la Vitamina D con el Páncreas, ya que la Vitamina D, en el caso de la Diabetes sacarina, provoca aumento de glucosuria.

Pincussen (21) trabajó en animales alimentados con avena irradiada y pudo encontrar aumento de la glucemia e intensificación del depósito de Glucógeno del hígado. Se determinó el metabolismo gaseoso en trozos de hígado de estos animales, demostrándose que existía incremento del cuociente respiratorio. Según estos resultados, parece que la Vitamina D es capaz de intensificar el metabolismo hidrocarbonado, pero los conocimientos de esta relación son todavía muy escasos.

Vitamina E. - Respecto a esta Vitamina muy poco o nada

se sabe de su acción sobre la Glucosa sanguinea.

Según Pascual (22) sólo se ha, podido observar en los síndromes carenciales de Vitamina E, una disminución del Glucógeno hepático y alteraciones en el recambio hidrocarbonado con tendencia a la hipoglucemia.

ACCION DE LA NICOTINAMIDA SOBRE LA GLUCEMIA

La Nicotinamida se encuentra muy difundida en la naturaleza, poseyendo acción coenzimática y actividad hipoglucémica,

demostrada por numerosos investigadores.

El carácter vitamínico de la Nicotinamida fué descubierto en 1935; está ampliamente repartida en la naturaleza, constivendo componente normal de la célula vegetal y animal, hallándose en la levadura de cerveza, en el hígado y en las glándulas suprarrenales de los mamíferos. Según Marenzi (15) se encuentra en muy pequeñas cantidades al estado libre, predominando la forma combinada en la molécula de ciertas coenzimas, que promueven oxidaciones celulares. Las coenzimas que con-

tienen esta Vitamina son el difosfopiridín-nucleótido (coenzima, codehidraza, coenzima (1) y el trifosfopiridín-nucleótido (cofermento de Warburg, codehidrasa 2, coenzima II). El difosfopiridín-nucleótido resulta de la combinación de un grupo de Acido nicotínico con uno de Adenina, dos de Pentosa y dos de Acido fosfórico; interviene en una serie de reacciones en que el substrato está formado por exosamonofosfato. Durante esta reacción, según Rosemberg (27), la codehidrogenasa, absorbe dos átomos de hidrógeno, siendo reducida a dihidro, la dihidro-codehidrogenasa que es nuevamente oxidada y convertida en la dihidro-codehidrogenasa. In vitro esta reacción de la dihidro-codehidrogenasa puede realizarse mediante la acción del Hidrosulfito de sodio en medio alcalino. Formando parte de enzimas, la Nicotinamida tiene acción activa en el metabolismo de los carbohidratos, transportando Hidrógeno.

Desde 1923 se observó que los extractos de algunas plantas o microorganismos reducen la glucemia, atribuyendo esta propiedad a una sustancia que se llamó "glucoquinina". Santos Ruiz (28) también menciona compuestos vegetales de acción hipoglucémica duradera, pero más lenta, pudiendo considerarse

como sustitutos de la Insulina.

Los extractos de Levadura disminuyen la glucemia a perros pancreatectomizados; pero esta acción es desigual, según los extractos utilizados. Administrándolos por vía subcutánea o intravenosa, la acción es semejante a la Insulina.

Macdonald y Wislicki (16), en 1938, obtuvieron de extracto de Levadura de cerveza un principio que administrado a perros normales y pancreatectomizados, es capaz de producir dis-

minución del azúcar sanguíneo.

Yoshio Chizume (32) demostró que, además de la sustancia hipoglucémica, existe en el extracto de Levadura un principio hipoglucémico; señalando otros autores que estos extractos son

inactivos por la Tripsina que contienen.

Ledrut (12) en 1939 se propuso aclarar este asunto, para lo cual comenzó por preparar el extracto. La levadura fué sometida a un proceso de elaboración y desengrasamiento y luego tratada con Alcohol de 75° que disuelve la sustancia hipoglucémica y no la hiperglucémica. Después de someter a otros procesos la parte insoluble, la ensayó fisiológicamente en conejos, comprobando en todos aumento de la glucemia, según puede verse en el siguiente cuadro:

No. de	mg. por		Glucosa en gramos por litro. Después de la Inyección									
conejos	kl. peso	inyec.	1	2	3	5	- 6	7				
- 6	10	0.80	1.12	1.37	10 <u>1</u> 0-		JOUL DA	11 11 11				
8	10	0.80	1.09	1.30		1.19	1.10	1.00				
12	10	0.81	1.09	0.90	1.10	1.44	_	0.88				
13	10	0.82	1.12	1.25	1.14	1.19	0.98	0.72				

Estos resultados hicieron pensar que había pasado sustancia hiperglucémica y que era necesario eliminarla por procedimientos químicos, para lo cual la parte soluble en alcohol, fué tratada con siete volúmenes de Acetona y sometida después a una serie de operaciones de precipitación y redisolución. El producto obtenido se ensayó en perros anestesiados con Cloralosa, a fin de ver la acción que podía ejercer sobre la presión sanguínea y la respiración, a dosis de 10 miligramos por kilo de peso corporal, no comprobando acción hipotensora y respiratoria. Inyectada esta sustancia por vía intravenosa a perros no anestesiados, se obtuvo acción netamente hipoglucémica, siendo el mínimo de acción a la cuarta y quinta hora, conforme resultados que se encuentran en el cuadro que sigue:

J	Peso :		Glucos s antes		sa en g	gramos	por lit	ro desp	ués de	la inye	ección.
No.	en Kl.	en	de iny.	inla ;	flent Light	als a	i gin	11/2	erady)		
	ufo:			1	2	3	4.30	5	6.30	7.30	19
1	23	2	0.78		0.82	-	0.50		_	0.53	
2 3	23 21	2 2	0.91	0.80		0.81		0.69	0.71		0.85

Estos resultados permitieron sostener que en la Levadura existen dos pricipios: uno de acción hipoglucémica y otro hipoglucemígeno. La naturaleza de la sustancia hipoglucémica es un factor de fosforilación que Ledrut identificó con el Acido nicotínico, efectuando la reacción característica con Bromuro de

cianógeno.

Ledrut (12) en 1939 fué el primero que ensayó la acción del Acido nicotínico y su amida sobre la glucosa de la sangre, realizando una serie de experimentos en conejos a los cuales inyectó por vía intravenosa 0.010 miligramos por kilo de peso corporal, comprobando hipoglucemia, que se prolonga durante 7 a 8 horas. Esta acción es más rápida que la que producen los extractos de Levadura. No conforme con estos trabajos, la administró, también, por vía bucal a los conejos, produciendo en todos hipoglucemia, pero en forma más lenta que cuando se administra por vía intravenosa. La acción se prolongó, también, siete a ocho horas.

Dienst (4), en 1939, informó el resultado de sus experimentos en 6 diabéticos. A estos los alimentó con cantidad conocida de carbohidratos, proteínas y grasas, y luego agregó a esta dieta Vitamina B y Acido Ascórbico, obteniendo en todos los casos mejor tolerancia del azúcar.

En 1941, Gobell (7) inyectó Nicotinamida por vía intravenosa, en niños, obteniendo disminución de la glucemia, aproxima-

damente 21.3 miligramos por ciento.

Marche y Delbarre (13), en 1943, realizaron experimentos con Nicotinamida por vía parenteral y bucal en dosis de 0.50 gr. obteniendo el siguiente resultado: 14 presentaron hipoglucemina y 3 hiperglucemia; la cantidad de azúcar sanguíneo en la hipoglucemia disminuyó 10 a 40 %, pero por corto tiempo, comenzando a los 30 minutos, llegando su máximo a los 60 minutos. Además, se acompañó de importantes fenómenos vasomotores en la cara y miembros superiores.

Poumeau-Dellile y Fabiani (20), también en 1943, trabajaron en sujetos normales y diabéticos, obteniendo resultados algo diferentes. Se inyectaron 0.10 centígramos de Nicotinamida por vía intravenosa a sujetos normles, comprobando que la glucemia disminuía en una proporción de 0.10 a 0.20 gr. % llegando su máximo a 0.38%. Después de dos horas, la hipoglucemia se acentuaba ligeramente, volviendo a la normalidad a la tercera hora. Inyectado Nicotinmina a la misma dosis a sujetos diabéticos, la acción no fué hipoglucémica. Así, por ejemplo, un sujeto con glucemia de 2.65 por mil, una hora después de la inyección de Nicotinamida tuvo 2.70 y dos horas después 2.63.

Gaebler y Ciszewski, (8), en 1945, alimentaron a tres perros pancreatectomizados con una dieta standard que contenía enzimas pancreáticas y fermentos; cuando se suprimieron los fermentos de la dieta, la mínima dosis de Insulina para el control de la glucosuria resultaba inadecuada, pero si se restituían en la dieta los fermentos, después de doce días la glucosuria desaparecía. Los efectos los resprodujo con Tiamina, Riboflavina, Acido nicotínico, Inositol, Piridoxina, Acido pantoténico y Acido paraaminobenzoico; pero no le fué posible declarar, con se-

guridad, que fermento era el responsable.

En 1946 W. Gordon (10) informó el caso de un diabético de 40 años de edad, al que se administró Nicotinamida. Fué sometido a una dieta rigurosa de 1,200 calorías; aproximadamente 70 gramos de proteínas, 90 gramos de carbohidratos y 60 gramos de grasas. La glucosa en ayunas era de 160 miligramos por 100 cc. de sangre. Le administró Nicotinamida en dosis de 1,200 miligramos en seis tabletas de 200 miligramos cada una; después de un mes el azúcar de la sangre había disminuído a 60 miligramos por 100 cc. Cuando se ordenó al paciente seguir la dieta normal, pero se disminuyó la Nicotinamida a 400 miligramos diariamente, a los 14 días la glucosa aumentó a 120 miligramos %. Entonces se volvió a la dosis de 1,200 miligramos diariamente, pero siguiendo la dieta normal, las nuevas determinaciones demostraron que la glucemia se encontraba normal o sea 100 miligramos %.

Piero Pappalardo (23), en 1946, inyectó Acido Nicotínico en diferentes dosis a 18 pacientes y nicotinamida a 10; en ambos casos obtuvo disminución del azúcar sanguíneo en 83 y 50 %,

respectivamente.

En 1947 H. Wade (34) también quizo comprobar esta acción y trabajó con diabéticos a los cuales sometió a dieta de

1,800 calorías; la edad fluctuaba de 40 a 65 años. La dosis administrada fué 600 miligramos por vía bucal, durante 14 días, al cabo de los cuales se determinó la cantidad de azúcar sanguínea; ésta no ofrecía variación; pero la mayoría de los pacientes tuvieron sensación de calor, bochornos y escozor en la piel, cara y extremidades. Como ejemplo demostrativo, cita el caso de una mujer de 52 años, diabética hacía 12 meses, pero cuya familia no tenía historia de diabéticos; el azúcar en ayunas fué de 200 miligramos %; se le administró 1,800 miligramos de Nicotinamida durante 14 días y sintió escozor en la cara, manos y pies; se determinó la glucosa sanguínea en ayunas, siendo el resultado de 226 miligramos %, a la media hora se volvió a dosar después de comer y había aumentado a 300 miligramos %, a la hora 335 mg %, a la hora y media 365 mg. %, a las dos horas y media 315 mg. %. No mejoró la tolerancia a los carbohidratos, ni la diabetes.

En el mismo año, Banarjee (3) trabajó con Acido nicotínico sobre Diabetes aloxánica, producida en conejos y ratas.

En vista de los resultados contradictorios, Sachchidananda Banarjee y Naresch Chandra Ghosh (31), en 1949, decidieron esclarecer el tema, trabajando con sujetos diabéticos y sanos. Prepararon una solución de Nicotinamida al 10% e inyectaron 500 mg. por vía intravenosa a 17 sujetos diabéticos; se determinó azúcar sanguíneo en ayunas y después de la inyección cada media hora, no apreciándose acción definida.

Lo mismo se hizo con 6 sujetos sanos, llegando a la conclusión que la Nicotinamida no tiene ninguna acción sobre la glucosa de la sangre conforme se indica a continuación:

Edad.		lucosa icial.	1/2	Gli hora,		después iora,	de la 1		ón. 2 hor	•a @
			-14						N 1101	ws.
45	100	mg.%	100	mg.%	100	mg.%	90 :	mg.%	105 1	mg.%
47	93	"	93	"	93	"	93	"	93	"
30	97	"	110	"	117	"	117	"	122	"
45	109	"	117	"	120	"	126	29	112	"
41	92	"	88	"	93	,,	93	"	84	"
Promedios	100	,,	87	"	100	"	100	,,	87	"

Las opiniones, respecto a este punto, están, pues, divididas: unos afirman que la Nicotinamida es hipoglucémica, otros que solo poseen esta acción en los diabéticos y algunos que no tiene ninguna acción definida sobre la glucemia normal y patológica.

EXPERIMENTOS REALIZADOS

La investigación de la acción de la Nicotinamida sobre la glucemia del conejo la he realizado sobre un lote de 12 conejos,

7 machos v 5 hembras.

La Nicotinamida utilizada fueron ampollas de Vi-Nicetal Wander, ofrecidas gentilmente por la Química Suiza S. A., conteniendo cada una 0.100 gr. de la amida del ácido pirindín-B- carbónico, por lo cual se tuvo que hacer una dilución con agua destilada, de tal manera que 1 c.c. contuviera 0.01 gr. de la sustancia.

Se inyectó la solución de Nicotinamida por vía intravenosa y la sangre se extrajo por la vena marginal de la oreja, habiéndose producido previamente su dilatación friccionando con Xilol. Se tomaron muestras de sangre antes de la inyección y después de media hora, y luego cada hora, recibiendo la sangre en tubo de ensayo seco; se empleó como sustancia anticoagulante Fluoruro de sodio.

La dosis administrada fué primero de 0.005 mg. por kilo de peso; al observar que con ésta no se obtenía resultados apreciables se aumentó la dosis a 0.010 gr. y luego a 0.020 mg. por kilo de peso.

Las determinaciones de glucosa se realizaron siguiendo la técnica de la XIII edición de la Farmacopea Americana (5).

Los resultados obtenidos se indican a continuación:

CONEJOS MACHOS

Conejo No. 1 Peso: 2,150 gramos.

Dosis inyectada: 0.005 mg. por kilo de peso. Prueba en blanco: 12.7 cc. de hiposulfito.

Glucosa									
inicial	10	cc.	de	hiposulfito	=	101	mg.%	de	glucosa.
1 2 hora	10	cc.	de	hiposulfito	=	101	mg. %	de	glucosa.
1 hora	10	cc.	de	hiposulfito	=	101	mg.'%	de	glucosa.
1 1 2 hr.	9.9	cc.	de	hiposulfito	=	105	mg.%	de	glucosa.
2 horas	10	cc.	de	hiposulfito	=	101	mg.%	re	glucosa.
2 1 2 hr.	10	cc.	de	hiposulfito	=	101	mg.%	de	glucosa.
3 horas	10.3	cc.	de	hiposulfito	=	90	mg.'%	de	glucosa.
4 horas	10	cc.	de	hiposulfito	_	101	mg.%	de	glucosa

Conejo No. 2 Peso: 2,000 gramos.

Dosis inyectada: 0.010 mg. por kilo de peso. Prueba en blanco: 12.6 de hiposulfito.

Glucosa							
inicial			hiposulfito				
1 2 hora	9.9	cc. de	hiposulfito	生	101	mg.% de	glucosa.
1 hora	9.9	cc. de	hiposulfito	a_4	101	mg.% de	glucosa.

```
1 1|2 hr.10.1 cc. de hiposulfito =94 mg.% de glucosa.2 horas10.2 cc. de hiposulfito =90 mg.% de glucosa.3 horas10.3 cc. de hiposulfito =86 mg.% de glucosa.4 horas10.7 cc. de hiposulfito =71 mg.% de glucosa.5 horas9.9 cc. de hiposulfito =101 mg.% de glucosa.
```

Conejo No. 3 Peso: 2,200 gramos.

Dosis inyectada: 0.010 mg. per kilo de peso. Prueba en blanco: 12 cc. de hiposulfito.

(Hucosa									
i	nicial	9.7	cc.	de	hiposulfito	=	97	mg.%	de	glucosa.
1	hora	9.7	cc.	de	hiposulfito	=	97	mg.%	de	glucosa.
2	horas	9.8	cc.	de	hiposulfito	=	94	mg. %	de	glucosa.
3	horas	9.9	cc.	de	hiposulfito	=	90	mg. %	de	glucosa.
4	horas	10	cc.	de	hiposulfito	=	86	mg.%	de	glucosa.
5	horas	9.9	cc.	de	hiposulfito	=	90	mg.%	de	glucosa.
6	horas	9.9	cc.	de	hiposulfito	=	90	mg.'%	de	glucosa.

Conejo No. 4 Peso: 1,800 gramos.

Dosis inyectada: 0.010 mg. por kilo de peso. Prueba en blanco: 12.3 de hiposulfito.

Glucosa									
inicial	9.2	cc.	de	hiposulfito	=	109	mg.%	de	glucosa.
1 hora	9.4	cc.	de	hiposulfito	=	101	mg.%	de	glucosa.
2 horas	9.7	cc.	de	hiposulfito	=	90	mg.%	de	glucosa.
3 horas	9.8	cc.	de	hiposulfito	1	86	mg.%	de	glucosa.
4 horas	9.8	cc.	de	hiposulfito	=	86	mg.%	de	glucosa.
5 horas	9.5	cc.	de	hiposulfito	=	97	mg.%	de	glucosa.

Conejo No. 5 Peso: 1,800 gramos.

Dosis inyectada: 0.020 mg. por kilo de peso. Prueba en blanco: 12.1 de hiposulfito.

Grucosa									
inicial	9.5	cc.	de	hiposulfito	=	94	mg.%	de	glucosa.
1 hora	9.4	cc.	de	hiposulfito	=	97	mg. %	de	glucosa.
2 horas	9.6	cc.	de	hiposulfito	=	94	mg.'%	de	glucosa.
3 horas	9.5	cc.	de	hiposulfito	=	94	mg. %	de	glucosa.
4 horas	9.7	cc.	de	hiposulfito	=	86	mg. %	de	glucosa.
5 horas	9.7	cc.	de	hiposulfito	=	86	mg.%	de	glucosa.
6 horas	9.5	cc.	de	hiposulfito	=	94	mg. %	de	glucosa.

Ccnejo No. 6 Peso: 2,000 gramos.

Dosis ineyctada: 0.020 mg. por kilo de peso. Prueba en blanco: 12.5 de hiposulfito.

Glucosa									
inicial	9.4	cc.	de	hiposulfito	=	115	mg.%	de	glucosa.
1 hora	9.8	cc.	de	hiposulfito	=	101	mg.%	de	glucosa.
2 horas	9.9	cc.	de	hiposulfito	=	97	mg. %	de	glucosa.
3 horas	10.3	cc.	de	hiposulfito	=	82	mg. %	de	glucosa.
4 horas	10.3	cc.	de	hiposulfito	OE (82	mg.%	de	glucosa.
5 horas	10.2	cc.	de	hiposulfito	amin	86	mg. %	de	glucosa.

Conejo No. 7 Peso: 2,400 gramos.

Dosis invectada: 0.020 mg. por kilo de peso.

Prueba en blanco: 12.5 de hiposulfito.

Glucosa

de hiposulfito = inicial 10.3 cc. 82 mg. % de glucosa. 1 hora 10.3 cc hiposulfito = de 82 mg. % de glucosa.

2 horas

3 horas de hiposulfito -10 4 mg. % 10.4 cc. de glucosa.

4 horas 10.4 cc. de hiposulfito -10 4 mg.% de glucosa.

5 horas 10.5 cc. de hiposulfito -75 mg % de

6 horas 10.3 cc. de hiposulfito -82 mg . % de glucosa.

CONEJOS HEMBRAS

Conejo No. 1 Peso: 2,200 gramos.

Dosis invectada: 0.010 mg, por kilo de peso. Prueba en blanco: 12.6 de hiposulfito.

Glucosa

inicial hiposulfito = 10 CC de 97 mg.% de glucosa. 1 hora 9.9 cc. de hiposulfito -101 mg.% de glucosa.

2 horas ____

3 horas 10.3 cc. hiposulfito de 86 mg. % glucosa.

4 horas 10.2 cc. de hiposulfito 90 mg. % de glucosa.

de hiposulfito = 5 horas 10.2 cc. 90 mg. % de glucosa.

Conejo No. 2 Peso: 1,800 gramos.

Dosis invectada: 0.010 mg. por kilo de peso. Prueba en blanco: 12.7 de hiposulfito.

Glucosa

inicial 9.7 cc. de hiposulfito = 113 mg. % de glucosa. 1 hora 9.6 CC. de hiposulfito = 116 mg. % de glucosa.

2 horas 9.6 cc. de hiposulfito = 116 mg. % de glucosa.

3 horas

4 horas 10 cc. de hiposulfito 101 mg. % de glucosa. 5 horas 10.1 cc. de hiposulfito = 97 mg. % de glucosa.

Conejo No. 3 Peso: 1,600 gramos.

Dosis inyectada: 0.010 mg. por kilo de peso. Prueba en blanco: 12.7 de hiposulfito.

Glucosa

inicial de hiposulfito = 124 mg.% 9.4 cc. de glucosa.

1 hora. de hiposulfito = 124 mg. % de glucosa. 9.4 cc.

2 horas de hiposulfito = 124 mg.% cc. de

3 horas 9.4 cc. de hiposulfito = 124 mg. % de glucosa. 4 horas

9.7 cc. de hiposulfito = 113 mg.% de glucosa. 5 horas

Conejo No. 4 Peso: 1,800 gramos.

Dosis inyectada: 0.020 mg. por kilo de peso. Prueba en blanco: 12.7 de hiposulfito.

Gincosa									
inicial	9.6	cc.	de	hiposulfito	=	116	mg.%	de	glucosa.
1 hora	9.9	cc.	de ·	hiposulfito	=	105	mg.%	de	glucosa.
2 horas	10	cc.	de	hiposulfito	=	109	mg.%	de	glucosa.
3 horas	9.9	cc.	de	hiposulfito	=	105	mg.%	de	glucosa.
4 horas	9.6	cc.	de	hiposulfito	=	116	mg.%	de	glucosa.
5 horas	9.9	cc.	de	hiposulfito	=	105	mg.%	de	glucosa.

Conejo No. 5 Peso: 2,000 gramos.

Dosis inyectada: 0.020 mg. por kilo de peso. Prueba en blanco: 12.8 de hiposulfito.

Glucosa									
inicial	9.8	cc.	cre	hiposulfito	=	113	mg.%	de	glucosa.
1 hora	9.9	cc.	de	hiposulfito	=	109	mg.%	de	glucosa.
2 horas	10	cc.	de	hiposulfilo	=	105	mg.%	de	glucosa.
3 horas	9.9	cc.	de	hiposulfito	=	109	mg.%	de	glucosa
4 horas	9.9	cc.	de	hiposulfito	=	109	mg.%	de	glucosa.
5 horas	9.9	cc.	de	hiposulfito	=	109	mg.%	de	glucosa.

La Nicotinamida, en vista de las resultados señalados, tiene acción débilmente hipoglucémica sobre el conejo.

Los conejos en que he trabajado, tanto hembras como machos, eran adultos, se encontraban en buenas condiciones de salud; el peso fluctuó en los machos entre 1,800 y 2,400 gramos, y en las hembras de 1,600 a 2,200 gramos.

La dosis inicial empleada fué de 0.005 miligramos por kilo de peso, pero no produjo variación en la glucemia del conejo.

La dosis se aumentó a 0.010 mg. por kilo de peso, produciéndose entonces acción hipoglucémica débil, que se acentuó en la tercera hora.

Con dosis de 0.020 mg. por kilo de peso, los resultados han sido más o menos similares, aunque la hipoglucemia obtenida fué mayor.

Con ambas dosis, los conejos hembras han presentado una menor sensibilidad a la Nicotinamida, en ellas la hipoglucemia ha sido menor, con una sola excepción.

CONCLUSIONES

1a. — Se ha estudiado por primera vez en el Perú la acción de la Nicotinamida sobre la glucemia normal del conejo.

2a. - La Nicotinamida tiene acción hipoglucémica débil.

3a. — Esta acción se acentúa ligeramente entre la tercera y cuarta hora; siendo un poco más pronunciada en los conejos hembras que en los machos.

4a.— Con dosis de 0.010 y 0.020 miligramos de Nicotinamida por kilo de peso, los resultados obtenidos fueron análogos.

5a.— La acción hipoglucémica débil de la Nicotinamida, desaparece entre la quinta y sexta horas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Aszodiz E. y Mosonyi J.: Beein flussung der Langerhansschen Inseln durch den Vagus mittels der Vitamine B and C.— "Klinishche Wochenschrift".— Vol. 16.— Pág. 1,214.— Berlin 1937.
- 2.— Braser J. G. y Curtis A. C.: Vitamine A, deficiency in diabetes mellitus.— "Archives of Internal Medicine".— Vol. 65.— Pág. 90.— Chicago 1940.
- 3.— Banerjee S.: Effect of certain substances on the prevention of diabetogenic ac ion of Alloxan.— "Science".— Vol. 106.— Pág. 128.— Washington D. C. 1947.
- 4.— Dienst C.: Ist der Diabetes durch die Vitamine B und C. beeinflu-Bbar?.— "Deutsche Medizinische Wochenschrift".— Vol. 65.— Påg. 710.— Berlin 1939.
 - 5. Farmacopea Americana: Edición XIII. 1950.
- 6.— Gutiérrez Noriega Carlos: Farmacología y sus aplicaciones terapéuticas.— Pág. 470.— Lima 1950.
- 7.— Gobel O.; Die Funktion des Nicotinsaueamid im Kohleydrats toffwechsel.— "Zeitschrift Gesamte experimentelle Medizzin".— Vol. 109.— Pág. 96.— Amsterdam 1941.
- 8.— Gabler O. H. y Ciszewsky W. E.: Effect of yeast or water soluble vitamins in experimental pancreatic diabetes.— "Endocrinology".— Vol. 36. Pág. 227.— Boston 1945.
- 9.— Goodman L. y Gilman A.: Bases farmacológicas de la terapéutica.
 Vol. II.— Pág. 1,386.— México 1945.
- 10.— Gordon W.: Nicotinic acid amide in diabetes.— "The British Medical Journal".— Vol. 85.— Pág. 218.— London 1946.
- 11.— Lohman K. y Schuster P.: Uber das Vorkommen der Adeninnucleotide in den Geweben, rote Blutkorpenrchen. Das Molekulargewicht der Adenylpyrophosphorsaure.— "Biochemische Zeitschrift".— Vol. 294.— Pag. 183.— Berlin 1937.
- 12.— Ledrut M. J.: Metabolisme des glucides: I-Action des extracs de levadure.— II-Action del ac. nicotinique.— "Bulletin Societé Chimique Biologique".— Vol. 22.— Pág. 321.— París 1940.
- 13.— Marche J. et Delbarre F.: Acción de l'amide et de l'acide nicotinique sur la glycemie de l'homme.— "Comptes rendus des seances de la Societé de Biologie".— Vol. 137.— Pág. 153.— París 1943.
- 14.— Martin C.: "Zeitschrift für Physiologische Chemie".— Vol. 248.— Pág. 242.— Berlín 1932.
- Marenzi A. D.: Bioquímica analítica cuantitativa.— Pág. 965.— Buenos Aires 1947.
- 16.— MacDonald A. D. et Wislicki L.: Effects of cabbage extracts on carbohydrate metabolism.— "Journal of Physiology".— Vol. 94.— Påg. 249.
 London 1938 iversidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

- 17.— Montes G. y Cárdenas J.: Primeros resultados obtenidos sobre los niveles sanguíneos de glucosa con ésteres fosfóricos de Tiamina.— "Sociedad de Biología de Bogotá.".— Vol. 4.— Pág. 117.— Bogotá 1951.
 - 18.— Pittaluga Gustavo: Vitaminas y Sangre.— Pág. 309.— Habana 1950.
- 19.— Pons F.: Influencia de la lactoflavina sobre la glucemia.— "Revista españo.a de Fisiología".— Vol. I.— Pág. 38.— Barcelona 1945.
- 20.— Poumeau G., Delille J. et Fabiani: Action de la Nicotinamide sur la glycemie de l' homme normal et du diabetique.— "Comptes rendus des seances de la Societé de Biologie".— Vol. 137.— Pág. 285.— París 1943.
- 21.— Pincunsen A.: Uber die Wirkung des Bestrahlung au den Stoffwechtel der Kohleydrate und ihre Beziehung zum Vitamin D.— "Klinische Wochenschrift".— Vol. 11.— Påg. 1,231.— Berlín 1932.
- 22.— Pascual Oliver: Las Vitaminas en Patología. Vitamina E.— Pág. 27.— Barcelona 1947.
- 23.— Pappalardo Piero: Action of nicotinic acid and nicotinamide on the glucose content of human blood.— "Acta Neurológica".— Vol. 102.— Pág. 10.— Nápoli 1946.
- 24.— Roller y Baureisen: Uber den Antagonismus von Insulin und Vit. A. als Beitragzur Pathogenese des Diabetes mellitus".— "Medizinische Klinik".— Vol. 33.— Pág. 661.— Munich 1987.
- 25.— Roux H. et Ivonne T.: Sur l'action hypoglycemiante chez l'animal de l'ester pyrophosphorique de l'aneurine.— "Comptes rendus de la Societé de Biologie".— Vol. 140.— Pág. 312.— París 1946.
- 26.— Roux H., Recordier M. et Augier P.: Sur l'action hypoglycemiante de l'ester pyrophosphorique de l'aneurine chez les diabetiques.— "Comptes iendus de la Societé de Biologie".— Vol. 140.— Pág. 314.— París 1946.
- 27.— Rosemberg H. R.: Chemistry and Phisiology of the Vitamins.— Pág. 238.— Philadelphia 1945.
- 28.— Ruiz Santos: Vitaminas y Hormonas. Relación entre constitución química y acción biológica.— Pág. 142.— Madrid 1942.
- 29.— Etepp W.: Fisiología, Patología. Terapéutica y Política Sanitaria de la Alimentación. Las Vitaminas.— Pág. 514.— Barcelona 1939.
- 30.— Stepp W., Kuhnau R., Schroeder J.: Las Vitaminas.— Pág. 85.— Buenos Aires 1941.
- 31.— Sachidananda B. and Naresch Chandra Ghosh: Effect of Nicotinamide on blood acetone bodies of diabetic and normal subjects.— "Journal Biological Chemistry".— Vol. 177.— Pág. 789.— Baltimore 1949.
- 32.— Schizume Yoshio: "Chemical Society Japan".— Vol. 13.— Pág. 262.— Tokyo 1937.
- 33.— Velasquez B. Lorenzo: Terapéutica.— Vol. 2.— Pág. 771.— Madrid 1941.
- 34.— Wade H.: Nicotinamide and Diabetes Mellitus.— "British Medical Journal".— Vol. 86.— Pág. 414.— London 1947.