

ACCION CONJUNTA DEL ALFA - TOCOFEROL Y DEL D-860 EN LA DIABETES (*) (**) E. CONDE GARGOLLO y M. AGUILAR MERLO.

A partir del descubrimiento y primeros ensayos experimentales y clínicos de la vitamina E (*alfa, beta, gamma* - tocoferol), hace ya casi treinta años, logrados por EVANS y BISHOP con sus primeras aplicaciones en patología veterinaria, y años después con los trabajos de FERRHOLZ en las iniciales observaciones en patología humana, se logró ampliar la base terapéutica de la misma, ya que era conocida la eficacia de la vitamina E como factor antiaborto y antiesterilidad por los trabajos de SURÉ y MATTIL. Sucesivamente se lograron nuevos avances en el campo de las afecciones degenerativas del sistema neuromuscular, en las cardiovasculopatías ateromatosas y en muchas hepatopatías para más tarde, en estos últimos años, comprobar su destacada acción en la patología del sistema colágeno y en el recambio metabólico de los hidratos de carbono.

Estas ideas y nuevos hechos sobre las ventajas terapéuticas de la vitamina E se discutieron ampliamente en la primera Conferencia Internacional que sobre la citada vitamina se celebró el año 1949 en Nueva York. En aquella reunión se confirmó el aspecto bioquímico, farmacológico y terapéutico de sus tres formas: *alfa, beta* y *gamma*-tocoferol, para aceptarse por unanimidad que el *alfa*-tocoferol es tres veces más activo que la *beta* y la *gamma*, y señalándose a la primera como propiamente la vitamina E. Posteriormente se han celebrado dos reuniones internacionales—la última en Venecia el año 1955—para discutir otros aspectos farmacológicos de la misma. Es interesante destacar, pues, que esta vitamina ha logrado alcanzar la importancia de ser exclusiva ponencia en tres conferencias internacionales en menos de diez años.

La interdependencia entre la vitamina E y la regulación del metabolismo hidrocarbonado ha sido ampliamente investigada por los autores alemanes e italianos en estos últimos años. BOMSKOV y v. KAULLA han señalado que en los casos de avitaminosis E observados en animales sometidos a una alimentación carencial de esta vitamina a largo plazo se alcanzaba una alteración del metabolismo hidrocarbonado, puesto en evidencia por una disminución del glucógeno hepático, así como de la musculatura cardíaca y del resto del organismo.

En 1948, HEINSEN y BORMANN confirmaron la misma influencia de la vitamina E sobre el metabolismo hidrocarbonado así como en otros as-

pectos endocrinos; en casos de metabolismo elevado, como ocurre en los hipertiroides, pudieron observar primeramente un aumento, y más tarde un sensible descenso del mismo, administrando *alfa*-tocoferol en una dosis superior a 100 y 200 mg. por dia. Los autores estimaron que la citada acción se ejercía sobre el lóbulo anterior de la hipófisis, y posiblemente sobre las glándulas genitales, por una influencia gonadotropa hipofisaria. Partiendo de estos hechos, los trabajos de BOMSKOV y v. KAULLA, ya iniciados en 1941, sobre las modificaciones del metabolismo del glucógeno hepático en ratas, serían motivadas por una acción de la vitamina E sobre la hipófisis, hallazgos que nos hacen admitir un efecto estimulador de la misma sobre el sistema diencéfalo-hipofisario, especialmente sobre el lóbulo anterior de la hipófisis.

Cabe aceptar, pues, la influencia de la vitamina E, sobre la regulación del metabolismo hidrocarbonado mediante las pruebas controles de insulina y adrenalina. Estas observaciones han partido de los resultados obtenidos sobre la acción de la vitamina E en la regulación del metabolismo del agua, tanto en personas sanas como en enfermos, logrando en las pruebas a plazo corto, como en los controles a plazo largo, un aumento marcado de la diuresis en los casos de alteraciones de la regulación diencéfalo-hipofisaria con disminución en la eliminación del agua, llegando HEINSEN a la conclusión de que estos efectos se deberían a una acción directa vitaminica *alfa*-tocoferólica sobre el lóbulo anterior de la hipófisis, para cuyo funcionamiento normal se requiere una cantidad suficiente de la vitamina E en el organismo. Así, pues, en las disfunciones hipofisarias-diencefálicas, la vitamina E actúa—con cierta apariencia—ejerciendo un efecto regulador sobre el bloqueo hipofisodiencefálico, ya que en la exploración de la función metabólica el mecanismo hidrórico está regulado en el diencéfalo (núcleo supraóptico) por impulsos de orden nervioso y humorales que envía a la hipófisis posterior (ABEL, HILL y colaboradores; SATO, MIRSKY y cols., etc.). Una hipofunción diencefálica producirá después una situación de poliuria (diabetes insípida), mientras una hiperfunción se acompañará de un estado de oliguria esencial (oliguria esencial de ZONDECK).

Este estímulo de la secreción hipofisaria secretora, bajo la acción de la vitamina E, lo hemos podido comprobar en algunos casos de diabetes insípida, logrando mejorar su poliuria mucho más sensiblemente que cuando hemos empleado la hormona vasopresora y antidiurética solamente o bien combinada con el dimetil-ditiocarbamida (Vincidol) para lograr un mayor grado de ajuste funcional del bloqueo diencéfalo-hipofisario. En este aspecto terapéutico podemos señalar que la vitamina E potencializaría a la restante medicación y favorecería normalizando ese equilibrio alterado del metabolismo hidrórico central, clave de la diabetes insípida.

(*) Trabajo clínico realizado en nuestro Servicio de Endocrinología y Nutrición. Ambulatorio "Hermanos Aznar" (S. O. E.), Madrid.

(**) Conclusiones presentadas en la III Reunión Hispano-Lusa de Endocrinología, celebrada en Valladolid en octubre de 1957.

Entre otros aspectos fisiológicos endocrinos se ha confirmado que la vitamina E es capaz de desarrollar extractos prehipofisarios según los trabajos experimentales de VERZAR en el sentido de que esta vitamina sería una forma preliminar de la hormona gonadotropa; y asimismo, en ratas sometidas, por el contrario, a una alimentación exenta de vitamina E, se observaron algunas alteraciones anatómicas hipofisarias. Por una sinergia funcional endocrina, el *alfa*-tocoferol abarca al tiroides, cuya función normal también depende del suficiente aporte de la misma y su carencia produce grados más o menos manifiestos de hipoplasia de la glándula por producción insuficiente de la hormona tirotropa hipofisaria.

Para otros investigadores—TADDEA y RUMME, principalmente—la vitamina E intervendría en las relaciones entre la producción de tiroxina y el ácido ascórbico. Los *alfa*-tocoferoles, por su origen esteroide y por su analogía en la constitución química a las hormonas corticales, lograrían una marcada actividad hipofisaria en su amplio aspecto somatotrófico, gonadotrófico y también corticotrófico, mejorando la astenia, el recambio electrolítico junto al metabolismo del agua, punto de arranque de todas estas investigaciones.

Confirmada la importancia que tiene el sistema hipófiso-diencefálico en el mantenimiento del peso, y el sistema vegetativo central condicionando el equilibrio humorar, y dependiendo de ambos directamente la sensación de hambre y de sed, tan descompensados en el diabético, MULLER y cols. demostraron que ratas con lesiones hipotalámicas se hacen hiperfágicas por destrucción de los centros mediales del mismo. A su vez, el mecanismo glucostático de la toma de alimentos, en relación con el hipotálamo, presupone la existencia en los citados centros hipotalámicos de células glucosensibles, o sea, verdaderos glucorreceptores, directamente influídos por la vitamina E.

HEINSEN, en sus observaciones, logra un descenso de la cifra de glucemia en ayunas durante la administración de vitamina E, y en otros casos obtiene un debilitamiento del efecto de la adrenalina a través del equilibrio entre hipófisis-suprarrenal, por un lado, y células *alfa* y *beta* de los islotes pancreáticos, por otro lado, producidas por una estimulación primaria del lóbulo anterior de la hipófisis, debido a la medición vitamínica.

Si se sobrepasa la dosis de administración de la vitamina E—dintel diferente según los individuos—de acuerdo con el grado de insuficiencia central, puede llegarse a la supresión de la acción estimuladora de la vitamina sobre el lóbulo anterior de la hipófisis. Esto se ha demostrado en los tipos de pruebas glucémicas, hecho que no es raro que aparezca cuando a pesar de la mejoría del cuadro clínico se sigue administrando vitamina E durante un período más largo. HEINSEN y MASSENBACH lo han observado

cuando las dosis han sobrepasado los 7 gr. total de *alfa*-tocoferol.

Con los trabajos de BUTTURINI, en 1945 y años sucesivos, se inicia la interpretación y valoración de la vitamina E en los animales de experimentación sometidos a la aloxana, y en la diabetes humana, al administrar el *alfa*-tocoferol en dosis de 30 a 300 mg. a un lote de 32 conejos con diabetes aloxánica, a los que se les dosificó la glucemia después de varios controles sucesivos durante seis horas, lográndose una curva más suave en diabetes leves (glucemias de 150 miligramos) y en diabetes medianas (glucemias aproximadas de 180 mg.). En algunos animales se logró alcanzar una curva de glucemia de tipo normal cuando se administró la vitamina E a una dosis de tipo medio de 200 mg. diarios.

BUTTURINI, en la diabetes humana, con la ingestión del *alfa*-tocoferol, modifica las curvas de glucemia, haciéndolas más planas y un perfil glucosúrico inferior al primitivo, y en siete casos de su estadística señala que pudo suspender la insulina.

En 1948, VOGELSANG también confirma el efecto favorable del *alfa*-tocoferol a la dosis de 200 a 400 mg. diarios durante varios meses a lotes de diabéticos, suprimiendo también la insulina o bien rebajando las unidades diarias, principalmente si el enfermo tiene una edad superior a los veinticinco años.

BELLOTTI y MEZZANO señalan que la administración de 300 mg. de vitamina E, por vía oral, determinan un perfil glucémico—con sobrecarga de glucosa inicial—semejante al descenso mediante el control insulínico, con un aumento de la curva de piruvato, lo que hace pensar en una acción paralela o sinérgica a la insulina, ya que ambas aumentan el glucógeno hepático, a diferencia de las hipoglucemias logradas por los hipoglucemiantes (BZ-55 y D-860), que se asocian a una disminución de la curva de piruvato y a un aumento del glucógeno muscular. De todos estos hechos podemos deducir que la asociación de ambas terapéuticas—*alfa*-tocoferol y D-860—pueden ser ventajosas en ciertas formas de diabetes humana, y bajo estas ideas hemos llevado a cabo nuestro trabajo clínico en 20 pacientes diabéticos durante ochenta días, confirmando nosotros los puntos de vista logrados por VOGELSANG y BUTTURINI, en el Instituto de Patología Especial Médica y Metodología Clínica de la Universidad de Parma, al señalar la utilidad terapéutica de la vitamina E en enfermos diabéticos tratados por estos autores en 1945 y siguientes con mezclas de insulina, logrando reducir las unidades diarias en un 26 por 100 de los enfermos sometidos a este plan mixto terapéutico, posiblemente por una evidente potencialización de la acción insulínica, logrando cifras glucémicas estables más normales con dosis unidades más bajas. Llaman la atención los autores que mientras la glucemia desciende a unos valores más normales dentro de su desequilibrio hiperglucémico diabético, la

glucosuria—en casi todos los casos—continúa descendiendo más lentamente en un tiempo más prolongado o en algunos casos se mantiene en cifras bajas, pero siempre sin presentar acetonuria.

Recientemente, LISI cree que 100 mg. de vitamina E corresponderían a una acción hipoglucemante equivalente a 15 unidades de insulina. No discutimos este punto de vista del autor, ya que sería preciso someter a los enfermos a controles glucémicos más permanentes, muy difícil en nuestra casuística ambulatoria, ya que para ello requiere el trabajo una vigilancia en clínica, pero en principio nos resistimos a aceptar la cifra de 100 mg. como equivalente hipoglucemante. Nosotros estimamos que para lograr un efecto permanente, rítmico, diario, es preciso emplear dosis mínimas de 200 mg. diarias. En ninguno de los casos estudiados hemos observado crisis de inadaptación o hipoglucémicas, incluso tratando enfermos con valores hiperglucémicos no muy altos, o lábiles a la insulina, que incluso llegamos en algún momento a suprimir.

JOSLIN ha señalado, con su gran autoridad ante el problema diabético, que la vitamina E es muy aconsejable en el tratamiento de la diabetes. Nosotros nos atrevemos a señalar nuestra coincidencia clínica con las ideas expresadas por JOSLIN, quien señala su utilidad en las formas diabéticas del adulto y especialmente si éste se encuentra dentro de una edad con mayor o menor grado de ateromatosis generalizada, y en especial en cualquier forma de diabetes senil, ya que bajo la vigilancia sistemática semanal o mensual del enfermo diabético podemos observar el menor número de incidencias cardiovasculares centrales o periféricas; es una ayuda mutua eficaz entre la insulina, los hipoglucemiantes y la vitamina E en este período crítico del diabético, fácil a los accidentes y complicaciones vasculares. En estas edades hay que extremar la vigilancia y el tanteo de las dosis diarias de insulina, pues el diabético con ateromatosis generalizada, hipertenso y lábil a las crisis de coronaritis—en el senil con más acusado grado—, se va haciendo más sensible a la insulina, ya que existe una inestabilidad glucémica post-insulínica con rápidos descensos de niveles glucémicos que pueden provocar desequilibrios en la dinámica circulatoria, debido en parte por un suministro insuficiente hidrocarbonado y de oxígeno en el miocardio, pues conviene recordar que el corazón logra un tercio de su energía de la oxidación de los mismos, incompatibles si se producen "baches o bruscos picados glucémicos". Es preciso, pues, en estos diabéticos vasculares mantener lo mejor posible el nivel glucémico para lograr una perfecta energética miocárdica compatible con su función, ya que los descensos hipoglucémicos, si éstos son frecuentes o sensiblemente acusados, suelen acompañarse de modificaciones electrocardiográficas del orden de la inversión de la onda T—muy corriente en la enfermedad coronaria—y de alteracio-

nes en la onda P, y rotura del equilibrio o suspensión del complejo QRS, todos los cuales tienden a normalizarse tan pronto se restablece la glucemia.

¿Cómo se explicaría el mecanismo de acción de la vitamina *alfa*-tocoferol en la diabetes experimental y humana? No debe interpretarse su efecto semejante a la insulina, ya que no tiene la misma identidad bioquímica y, por consecuencia, el efecto hipoglucemante es más limitado y fugaz. Los *alfa*-tocoferoles estarían—tal vez—directamente relacionados con el metabolismo intermedio de los hidratos de carbono, favoreciendo la producción de las enzimas que regulan los fenómenos de glucogenogénesis y glucogenolisis.

For las numerosas investigaciones últimamente efectuadas sobre el mecanismo de acción de los diversos hipoglucemiantes—BZ-55 y D-860—llevados a cabo por WALLENFELD, SUM y CRENTZFIELD, y al mismo tiempo los logrados sobre la vitamina E por los autores antes citados, y las acciones secundarias hipoglucemiantes de la para-oxi-propiofenona H-365, se desprende que no puede atribuirseles una acción glucémica directa sobre la insulina ni sobre los procesos enzimáticos reguladores de la glucemia. Hoy día, el punto discriminativo está si se trata de un aumento de actividad en las enzimas producidas, o tal vez más lógico un aumento de actividad en las enzimas ya existentes, que se lograría en contacto con las sustancias hipoglucemiantes; lo que sí parece deducirse es una marcada influencia considerable sobre las reservas enzimáticas del hígado, y en este sentido se confirmaría la acción favorable del *alfa*-tocoferol, como antes hemos señalado.

Otro aspecto especulativo de interpretación de la vitamina E sería el señalado por VOGEL-SANG en sus trabajos de 1949, considerando que el efecto favorable se alcanzaría por un mejor aflujo arterial, venoso y capilar en los islotes de Langerhans, provocando una mejor producción de insulina endógena. Sin embargo, para BOTTIGLIONE y STURANI esta acción hipoglucémica se debería a un aporte de acetilcolina esplénica que pasaría al torrente circulatorio. El punto de vista de estos autores coincidiría con los trabajos ya clásicos de KENDZIERSKI de 1926 sobre la acetilcolina, al señalar la acción excitante del parasimpático en el mecanismo de la regulación glucémica, aumentando al mismo tiempo la concentración de fermentos y recambios diastásicos del hígado con una mayor o menor movilización del glucógeno hepático, tan estrechamente unido a la acción farmacológica del *alfa*-tocoferol en su mecanismo hipoglucemante.

Por último, para HEINSEN los diabéticos que mejor se modifican en sus perfiles glucémicos con el empleo de la vitamina E serían aquellos con marcada alteración funcional hipotalámica, en las formas de diabetes esteroide o de contrarregulación, ya que la acción hipoglucemante de esta vitamina se lograría a través de este eje

hipófiso-diencefálico al lograr regular su alterado equilibrio funcional-hormonal.

La relación de hechos terapéuticos logrados en estos últimos años en la enfermedad diabética a través de los hipoglucemiantes orales a partir de 1942 por los trabajos experimentales de JANBON y cols., investigando las hipoglucemias provocadas por una sulfonamida, la 2 (p-aminobenceno sulfamida) -5- isopropiltiodiazol (IPTD), pero que no se ensayó su aplicación sistemática en el tratamiento de la diabetes hasta 1955 por LOUBATIERES y cols., al emplear en Francia el IPTD en casos leves de diabetes. Al mismo tiempo, en Alemania, FRANKE y FUCHS señalaban el año 1955 la acción hipoglucemante del N₁ (p-aminobencenosulfonil) -N₂ -butilurea -BZ 55 (Carbutamida, Invenol, Nadisan, Orabetic), hasta lograr alcanzar EHRHART en 1956 una tercera sustancia hipoglucemante con menores acciones secundarias, la N₁ (p-metilbencenosulfonil) -N₂ -butilurea -D-860 (Artosin, Rastinón, Orinasa, Tolbutamida). Como todos sabemos, este último compuesto no es prácticamente una sulfamida, ya que el grupo NH₂ ha sido sustituido por el radical CH₃; también la acción hipoglucemante lograda a través de los frenadores hipofisarios, la para-oxi-propio-fenona H-365, y del alfa-tocoferol (Vitamina E), que sistemáticamente hemos venido utilizando en nuestro Servicio de acuerdo con las ideas ac-

tuales, pero sin pretender desvalorizar el concepto patogénico o posición central de las formas de diabetes puras pancreáticas, nos lleva a todos a la consideración de que la diabetes no hay que estimarla como una simple unidad morbosa, ya que la simple deficiencia insulínica no explicaría toda la fenomenología endocrina y metabólica de la enfermedad, ya que la regulación terapéutica de otros mecanismos o centros extrapancreáticos se alcanza hoy día sin el empleo de la insulina, logrando compensar el alterado metabolismo de los glucidos por defectos de diversos factores hiperglucemiantes—biología, obesidad, patología hipotalámica, regulación neurovegetativa central, equilibrio neurohormonal, etc.—; esto, pues, significaría en el momento actual de nuestros conocimientos a considerar la diabetes como enfermedad de la regulación metabólica en dos grupos de acuerdo con los criterios actuales de las escuelas alemanas, belgas y francesas (BERTRAM, BENDFELDT, MOHNIKE, BASTENIE, LOUBATIERES, LA BARRE, etc.), separando las diabetes por neta deficiencia insular pancreática y las formas extrapancreáticas en un tanto por ciento más elevado o tituladas de contrarregulación, estas últimas "aptas" o "favorables" a todas estas terapéuticas orales citadas.

Hemos seleccionado un grupo de 20 enfermos que meses anteriores ya habían sido sometidos

Gráfica con expresión de los valores glucémicos y glucosúricos obtenidos en el transcurso del tratamiento.

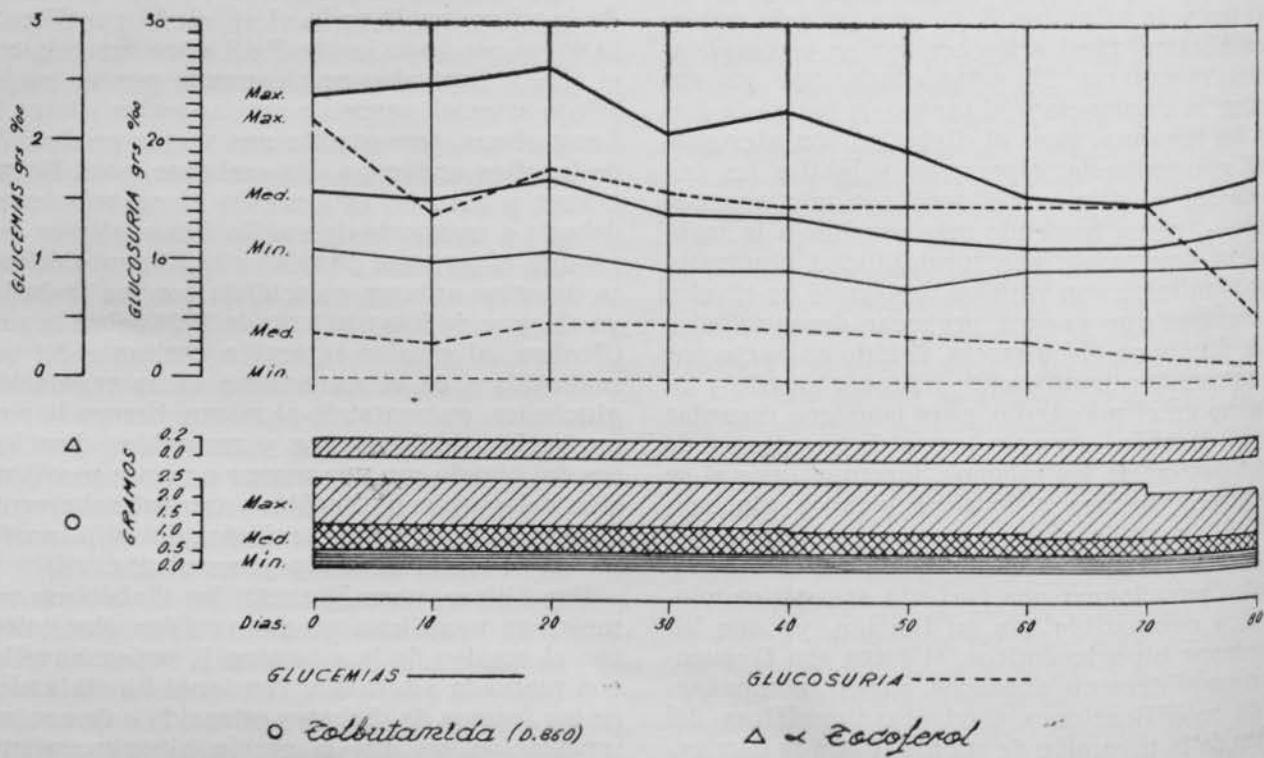


Fig. 1.

al D-860 y cuyas conclusiones ya se publicaron en su día. Al asociar durante ochenta días la acción conjunta del D-860 (*) y la vitamina E (**), hemos querido lograr ampliar el mecanismo hipoglucemiante de ambos, o sea, sencillamente *potenciar* ambos teniendo en cuenta las ideas de interpretación antes señaladas sobre los *alfa*-tocoferoles y los compuestos hipoglucemiantes orales, ya conocidas de todos según el concepto doctrinal de WEHLING, principalmente en los tres aspectos más fundamentales: inhibición o disminución en la destrucción de la insulina por inhibición o inactivación de la insulinas por la presencia del hipoglucemiante, en este caso el D-860; por la inhibición de la destrucción del glucógeno hepático, y, por último, ayudando a la producción de insulina endógena disminuyendo la eficacia del sistema contrainsulínico, a estímulo del sistema insulínico, aunque los resultados experimentales de BANDER, SCHOLZ, FAJANS y otros autores no permiten sostener la teoría de una acción inhibidora sobre las funciones endocrinas de la hipófisis y glándulas suprarrenales.

Hemos administrado una dosis diaria de 200 miligramos de *alfa*-tocoferol oral, repartida en forma de 50 mg. antes del desayuno, 100 mg. antes de la comida y 50 mg. antes de la cena. Los enfermos tomaban sus cápsulas quince minutos antes de cada toma de alimentos. Parece mejor emplear la vía oral, ya que la resistencia del *alfa*-tocoferol frente a la acción del jugo gástrico, según MASON, permite su rápida absorción a través de la mucosa enteral (GREAVE, GOERTSH y PAPPENHEIMER) frente a la escasa eficacia de la vitamina E cuando se administra por vía parenteral.

El D-860 (Rastinon) se administró los primeros días "en escalera", para dejar a todos los enfermos en las dosis mínimas de 1 gr. y 0,5 g. después de la comida y de la cena. En la gráfica adjunta se pueden valorar los excelentes resultados obtenidos, observando los niveles glucémicos y glucosúricos alcanzados en sus cifras máximas, medianas y mínimas.

CONCLUSIONES.

1. El tratamiento asociado del hipoglucemiant oral D-860 y la vitamina E es eficaz en enfermos adultos no graves ni fáciles a la descompensación metabólica.

2. El tratamiento no se utilizó en pacientes diabéticos con niveles glucémicos superiores a 260 mg. por 100 ni con glucosurias por encima de los 25 gr. por 1.000 ni en enfermos con tendencia a la acetona.

3. Hemos logrado alcanzar, al terminar el

(*) Hemos utilizado el preparado Rastinon. Agradecemos a Activilon, S. A., Barcelona, el apoyo prestado en todo momento.

(**) Hemos utilizado el preparado Auxina E. Laboratorios Gayoso. Incluido en el petitorio oficial del S. O. E.

plazo de los ochenta días de tratamiento, niveles glucémicos mínimos alrededor de los 100 miligramos. Muchos quedaron aglucosúricos o se limitaron a una presencia glucosúrica entre 2 a 4 gr. por 1.000.

4. No se presentaron intolerancias digestivas ni acciones secundarias y el tratamiento no fué preciso suspenderlo en ningún caso.

5. Los índices glucémicos en general descendieron más rápidamente que las cifras de glucosurias. En algunos casos en que estas cifras de glucosurias oscilaron alrededor de los 20 gramos en algunos momentos del tratamiento, nunca se observó la presencia de acetona.

6. En la mayoría, la sintomatología general diabética (polifagia, poliuria, picores, etc.) mejoró sensiblemente.

7. Hemos observado que el régimen dietético es más lábil que cuando se emplea la insulina, y por consecuencia las trasgresiones alimentarias se hacen sentir más rápidamente que cuando el enfermo está sometido a la insulina.

RESUMEN.

Los autores estudian la acción conjunta del hipoglucemiant oral D-860 y la vitamina E, *alfa*-tocoferol, durante ochenta días, en un lote de 20 enfermos diabéticos, de tipo no grave, con formas de diabetes senil y del grupo hoy considerado de diabetes esteroides o de contrarregulación, logrando resultados muy favorables sobre los niveles glucémicos y de las cifras de eliminación glucosúrica.

Se utilizaron dosis mínimas de 1 gr. y de 0,5 g. diarias de D-860 (Rastinon) y una dosis media diaria de 200 mg. de *alfa*-tocoferol, administrada por vía oral.

Los autores estiman que la asociación de estos dos hipoglucemiantes se armonizan y se potencian mutuamente—dentro de sus diferentes medios de acción—en favor de un mejor equilibrio del metabolismo descompensado del diabético.

BIBLIOGRAFIA

- BOMSKOV y V. KAULLA.—Klin. Wschr., 334, 1941.
BOTTIGLIONE, E. y STURANI, P.—Bol. Sci. Med., 121, 302. Bologna, 1949.
- BUTTURINI, U.—Giorn. di Clin. Med., 26, 90, 1945.
- GOUNELLE, H., MARNAY, C. y RABH, H.—Presse Méd., 62, 888. 1954.
- HEINSEN, H. A.—Deut. Med. Wschr., 74, 908, 1949.
- JOSLIN, E. P.—Jour. Amer. Med. Ass., 140, 581, 1949.
- LA GRUTTA, G. y CILENTO, A.—Boll. Soc. Biol. Sper., 29, 573. 1953.
- LISI, G.—Rassegna Int. Clin. Ter., 12, 365, 1950.
- MASSOBRI, E. y BOGLIONE, G.—Arch. per le Sci. Med., 94, 263. 1952.
- MORGULIS, L. y SPENCER, H.—Jour. Nutrit., 12, 173, 1936.
- OLIVER PASCUAL, E.—Las vitaminas en Patología. Vitamina E, pág. 26, vol. III. Barcelona, 1941.
- PROSPERI, P. y RAGAZINI, F.—Riv. di Clin. Ped., 48, 1, 1950.
- RODRÍGUEZ GUERRERO, F. A.—Folia Clin. Intern., 7, 3, 1957.
- ROMEO, F. y PARRINELLO, A.—Acta Vitaminológica, 8, 129. 1954.
- TORMEY, A.—Jour. Amer. Med. Ass., 139, 754, 1949.
- VOGELSANG, A.—Ann. New York Acad. Sci., 52, 406, 1949.
- WONG CHIA, J. N.—Tesis. Facultad de Medicina. Lima, 1949.

SUMMARY

The writers studied the joint action of Tolbutamide D-860 and Vitamin E *alpha*-tocopherol, for eighty days in a group of 20 patients with nonsevere diabetes including the senile types and the variety now regarded as steroid or counterregulation diabetes; extremely favourable results were attained concerning blood sugar levels and urinary glucose excretion.

Minimal doses of 1 g. and 0,5 g. of Tolbutamide D-860 daily and a mean dose of 200 mg. of *alpha*-tocopherol daily, by oral route, were used.

The writers believe that the association of both hypoglycaemic drugs results in harmonisation and potentiation, within their different media of action, thus favouring an improved balance of the decompensated metabolism of the diabetic.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei 20 nicht schweren Diabetikern überprüften die Autoren in einem achtzigtägigen Studium die gemeinsame Wirkung von Tolbutamid D-860 und Vitamin E Alpha-Tocopherol. Es handelte sich dabei um senile Diabetes und der nach heutiger Auffassung bekannten Steroid- und Kontraregulierungsdiabetes. Die Ergebnisse bezüglich Blutzuckerspiegel und Glukosuriwert waren äusserst günstig.

Es wurden täglich Dosen mit 1 gr. und 0,5 g. Tolbutamid D-860 und durchschnittlich 200 mg. Alpha-Tocopherol per os verabreicht. Die Autoren sind der Meinung, dass diese beiden blutzuckersenkenden Substanzen miteinander harmonieren und sich gegenseitig in ihrer verschiedenen Wirkungsweise verstärken und sonach imstande sind beim Diabetiker eine Besserung in Gleichgewicht des dekompensierten Stoffwechsels herbeizuführen.

RÉSUMÉ

Les auteurs étudient l'action d'ensemble de la Tolbutamide D-860 et de la vitamine E *alpha*-tocophérol, pendant 80 jours sur une série de 20 malades diabétiques, non graves, avec des formes de diabète sénile et du groupe considéré aujourd'hui "diabète stéroïde ou de contre-régulation" obtenant des résultats très favorables sur les niveaux glycémiques et des chiffres d'élimination glycosurique.

Ils utilisèrent comme doses minimes 1 gr. et 0,5 g. par jour de Tolbutamide D-860 et une dose moyenne quotidienne de 200 mg. de *alpha*-tocophérol, administrée par voie orale.

Les auteurs estiment que l'association de ces deux hypoglycémiants s'harmonisent et se renforcent mutuellement selon leurs différents centres d'action, en faveur d'un meilleur équilibre du métabolisme décompensé du diabétique.

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DEL POTASIO POR LA INTERVENCION QUIRURGICA

M. CASAS VICENTE.

Sevilla.

Cátedra de Patología y Clínica Quirúrgicas.
Profesor GOMAR.

El paciente quirúrgico adapta sus respuestas según su propio terreno, y la enfermedad que padezca, al tipo de operación practicada y a las consecuencias que ella tenga en el postoperatorio inmediato y tardío.

A pesar de esto, hay ciertas respuestas generales debidas al estímulo quirúrgico por sí mismo. Conocida de todos los clínicos es la elevación transitoria de la temperatura, así como la taquicardia, la oliguria y la pérdida de peso.

WILKINSON y cols., entre otros, estudian la excreción de sodio y cloro, encontrando una disminución de la concentración de estos electrolitos en la orina, y según MOORE y BALL hay un balance negativo de nitrógeno, si bien no se altera la concentración total de proteínas séricas.

Estos mismos autores, en su magnífica monografía de conjunto, estudian los cambios endocrinos con su expresión de eosinopenia y aumento de excreción de esteroides.

Concretándonos al potasio, ya PLATTNER señala el paralelismo de la forma tardía de la enfermedad postoperatoria de LERICHE con las manifestaciones clínicas de la deficiencia de potasio.

MOORE considera que hay una pérdida de este catión desde el primero al quinto día postoperatorios. En los tres primeros días se pierden de 80 a 120 mEq. por la orina; esta pérdida es bien tolerada, pero pérdidas posteriores ya no lo son si no se compensan.

Según ELMAN y cols., en un caso quirúrgico corriente se pierden unos 200 mEq. de potasio, de los que el 25 al 50 por 100 se explica por la destrucción proteica. Con esta pérdida no hay síntomas, que aparecen cuando se pierde 400 mEq. o más.

LANS y cols., WILKINSON y cols., EVANS, RANDALL y cols. y otros muchos describen hipopotasemias postoperatorias. Para BRUNSWIG sólo tiene importancia en las operaciones graves y en los pacientes de larga enfermedad.

A juicio de LASSNER hay una citokalipenia postoperatoria, sobre todo en operaciones del aparato digestivo; esto se debe, según MICHAUD y colaboradores, a que la membrana celular pierde su impermeabilidad a los electrolitos y puede engendrar graves alteraciones en el metabolismo del potasio.

WILSON ha establecido recientemente una técnica para estudiar el contenido de electrolitos en muestras musculares, a lo que da una gran importancia, si bien ELMAN y cols. establecen reservas respecto a las biopsias musculares.