

Toda esta serie de datos nos hace aportar un hecho más a considerar, entre las relaciones de ácido pantoténico y adrenales, a los ya descritos al principio de este trabajo efectuado por otros autores y por nosotros mismos.

MOUSSATCHE y PEREIRO<sup>11</sup>, últimamente han observado que las 5 HT producía la liberación de ACTH en la rata; hecho éste que si lo relacionamos, por su similitud de acción sobre la motilidad intestinal, con el ácido pantoténico, parece indicar que diversos factores que intervienen sobre la motilidad intestinal lo hagan a través de las glándulas adrenales. En cuanto el mecanismo íntimo de por qué esta influencia, en el caso del ácido pantoténico para la mayoría de los autores estaría en relación con la importancia de este factor como componente obligado en la formación de la acetilcoenzima A, y en último término facilitando la formación de corticosteroides, acetilcolina y otros elementos. En lo concerniente a la 5 HT, para ROSENKRANTZ estaría en relación con la liberación de aldosterona o un compuesto semejante, que al alterar el metabolismo hidrosalino produjese alguno de los efectos típicos de esta hormona intestinal.

#### RESUMEN.

De las experiencias realizadas parece evidente una relación entre ácido pantoténico y glándulas adrenales, influyendo de modo preferente en su funcionalismo, sobre todo ante una situación de stress, haciéndolas más capaces de defenderse no sólo en su intensidad, sino también en su duración.

Agradecemos a Hoffman-La Roche el alcohol del ácido pantoténico (Bepanthene) usado en este trabajo.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ANGELICO y QUINTILLANI, M.—*Questi Rendiconti*, 18, 1.252, 1955.
2. ANGELICO y QUINTILLANI, M.—*Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 31, 1.308, 1955.
3. ANGELICO y QUINTILLANI, M.—*Questi Rendiconti*, 17, 99, 1954.
4. ANGELICO y QUINTILLANI, M.—*Questi Rendiconti*, 18, 1.274, 1955.
5. ANGELICO y QUINTILLANI, M.—*Questi Rendiconti*, 18, 1.278, 1955.
6. ANGELICO y QUINTILLANI, M.—*Boll. Soc. It. Biol. Sper.*, 28, 1.713, 1952.
7. DUMM, M. y RALLI, E. P.—*Endocrinology*, 60, 298, 1957.
8. EISENSTEIN, A. B.—*Endocrinology*, 54, 71, 1954.
9. LONGWELL, BERNARD, ARNOLD, E., REID y ELIZABETH HAMBURY.—*Endocrinology*, 62, 5, 1958.
10. SALVATIERRA, D., MUÑOZ E. e HIGUERA, J.—*Rev. Clin. Esp.* (en prensa).
11. MOUSSATCHE, H. y PEREIRO, A.—*Acta Physiol. Latino América*, 7, 71, 1957.

#### SUMMARY

From experiments carried out it would appear that there is a relationship between pantothenic acid and adrenal glands. The acid exerts its main action on adrenal function, particularly in conditions of stress, and raises their capacity for defence, not only in intensity but also in duration.

#### ZUSAMMENFASSUNG

Aus den Experimenten kann klar eine Beziehung zwischen Panthotensäure und Nebennierendrüsen ersehen werden, welche vorzugsweise die Tätigkeit dieser Drüsen beeinflusst und zwar im Sinne einer sowohl intensiveren als auch länger anhaltenden Verteidigungsfähigkeit, vor allem bei Stresszuständen.

#### RÉSUMÉ

Des expériences réalisées, il semble évident l'existence d'un rapport entre acide pantoténique et glandes adrénales, influant de façon préférente dans son fonctionalisme, surtout vis à vis d'une situation de stress, et les faisant plus capables de se défendre non seulement dans leur intensité mais aussi dans leur durée.

#### VARIACIONES CUANTITATIVAS DE LA PIRUVEMIA EN DIABETICOS TRATADOS CON TOLBUTAMIDA

A. G. CORZO LÓPEZ.

Cátedra de Farmacología de la Facultad de Farmacia de Lima.  
Catedrático: Doctor CARLOS A. BAMBAREN.

Entre las perturbaciones metabólicas de la diabetes deben mencionarse las de la piruvemia, que se comprobaron tanto en la enfermedad humana cuanto en los animales diabetizados.

Los estudios efectuados por los farmacoterapeutas en los últimos años permitieron encontrar sustancias farmacológicas, de acción anti-diabéticas, empleándolas por vía bucal. Entre ellas, la tolbutamida fué objeto de muchas investigaciones, ya que es de evidente influencia sobre la hiperglucemia y la glucosuria.

Como en la diabetes hay variaciones cuantitativas del metabolismo intermedio de los glúcidos, interesa conocer la acción que sobre él puede tener la tolbutamida, particularmente sobre la piruvemia.

La acción hipoglucémica de la tolbutamida comenzó a estudiarse en el Perú en 1957, siendo la cátedra de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de San Marcos la que inició esta labor con LOLA FRANCO, quien estudió la acción de la tolbutamida sobre la hiperglucemia diabética, y luego RENE TRAJMAN G., que investigó las variaciones de la colesterolemia por acción de dicha sustancia farmacológica.

En el metabolismo intermediario de los glúcidos, el ácido pirúvico ha adquirido significa-

do indiscutible por la constancia con que se presenta, por las variaciones cuantitativas que se han comprobado en la sangre y en determinados órganos, por la desigual piruvemia en distintas enfermedades y por influjo que sobre ella tienen algunas sustancias farmacológicas.

En los últimos años se probó que el ácido pirúvico es producto del metabolismo intermediario de los hidratos de carbono, explicándose de este modo que se haya tratado de determinar la cantidad normal de ácido pirúvico sanguíneo y que se hayan buscado técnicas precisas y apropiadas para dicho objeto.

Las investigaciones peruanas sobre piruvemia empezaron con CARLOS MONGE CASSINELLI, quien estudió las variaciones de glucosa, ácido láctico y ácido pirúvico en relación con factores que determinan el "soroche" en el hombre inadaptado a la altitud; YOLANDA PALOMINO, en 1951, puntualizó las variaciones del ácido pirúvico en sujetos aparentemente sanos y en enfermos; JAVIER CORREA MILLER, en el mismo año, describió en Lima las variaciones de la piruvemia en sujetos sanos, nativos de la costa, en reposo y trabajo muscular.

En 1952, MAZUDE JUSTIN KAIRUZ estudió el ácido pirúvico en la sangre de niños sanos y desnutridos; en 1953, CONSUELO MENDOSA investigó la acción de la histamina sobre el ácido pirúvico sanguíneo de conejos, indicando sus variaciones cuantitativas; en el mismo año, ROSA CHIONG estudió la piruvemia de palomas con polineuritis por deficiencia de tiamina; en 1954, LUDIVINA BARRIENTOS VALDEZ analizó el comportamiento del ácido pirúvico en la sangre del conejo con diabetes aloxánica, y LORENZO BAZÁN GURMENDI estudió en 1957 la acción del pirofosfato de tiamina sobre la piruvemia de sujetos normales, hepatópatas y diabéticos.

Este trabajo, que estudia las variaciones del ácido pirúvico por acción de la tolbutamida en pacientes diabéticos, lo desarrollo en las siguientes partes: En la primera analizo brevemente las variaciones del ácido pirúvico en la diabetes; en la segunda parte indico las técnicas más usadas para cuantificar ácido pirúvico, describiendo la de KOEPEL y SHARPE, que he empleado; en la tercera expongo las investigaciones efectuadas determinando ácido pirúvico en la sangre de 40 diabéticos y hago algunas consideraciones interpretativas sobre los resultados; por último, formulo conclusiones y finalizo con la bibliografía consultada.

Dejo constancia de mi gratitud al doctor CARLOS A. BAMBAREN, catedrático de Farmacología y Posología de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad de Lima, quien me sugirió el estudio del tema y me aliento en todo momento; a los doctores EMILIO PICÓN REATEGUI y RODOLFO LOZANO RÍOS, del laboratorio del Instituto de Biología Andina en el Hospital Arzobispo Loayza, por la ayuda técnica que me proporcionaron; a los doctores NAPOLEÓN ZAGARRA ARAÚJO y ALFREDO PIAZZA, que me facilitaron enfermos, y a la Q. F. señorita ADA VILLANUEVA, hemerotecaria de la Facultad de Farmacia, por su colaboración en los cálculos estadísticos.

#### VARIACIONES DE LA PIRUVEMIA EN LA DIABETES.

En el metabolismo intermediario de los hidratos de carbono el ácido pirúvico ocupa posición central, pudiendo afirmarse que la determinación de la piruvemia, tanto en el organismo sano como en el diabético, es muy importante, como lo sostienen PANZINI y FERSINI<sup>41</sup>.

HANS SELYE<sup>48</sup> afirma que se puede considerar el ácido pirúvico como compuesto intermedio en la degradación del glucógeno y de la glucosa hasta anhídrido carbónico y agua, y que representa producto de tránsito en la transformación de las proteínas y aminoácidos en carbohidratos, y que la glucogénesis a partir de las proteínas se hace, al menos en parte, a través de la desaminación oxidativa de la alanina formando ácido pirúvico, que por reducción pasa a ácido láctico, y que el hígado puede utilizar para formar glucógeno.

Cuando se prueba que existe hiperpiruvemia puede afirmarse que el organismo está inhabilitado para metabolizar dicho ácido por deficiencia de tiamina.

La piruvemia normal en el hombre es de 0,6 a 1,00 mg. por 100, de acuerdo a MARKEES<sup>53</sup>; pero en la diabetes, sobre todo en el coma y el precoma, existe hiperpiruvemia que, junto con el aumento de otros ácidos orgánicos ocasiona, según MARKEES y MEYER<sup>36</sup>, disminución de reserva alcalina.

RUDY y EPSTEIN<sup>47</sup> han sugerido que el requerimiento de tiamina está aumentado en la diabetes, produciéndose deficiencia de tiamina; pero otros investigadores sostienen lo contrario, ya que en la diabetes el metabolismo de los carbohidratos está alterado y reducido, y los requerimientos de tiamina se encuentran disminuidos.

Según comprobaciones de BUEDING, STEIN y WORTIS<sup>6</sup>, cuando los sujetos con deficiencia de tiamina ingieren glucosa, presentan mayor concentración de ácido pirúvico en la sangre que las personas normales: la máxima concentración alcanza a la segunda o tercera hora. El aumento puede explicarse por déficit de la coenzima específica, necesaria para la degradación de los piruvatos.

La intervención de la tiamina en las reacciones fundamentales del metabolismo de los carbohidratos es cuestión ya comprobada, siendo el pirofosfato de tiamina o cocarboxilasa la que actúa sobre el ácido pirúvico. En caso de disminución de tiamina no puede llevarse a cabo esta reacción por falta de cocarboxilasa, aumentando el ácido pirúvico en la sangre, como lo probó WRIGHT<sup>52</sup>.

LOWRY y HEGSTED<sup>32</sup> afirman que las ratas con diabetes aloxánica no desarrollan signos de deficiencia de tiamina ni la acción de ésta es interferida, y que estos animales necesitan tiamina en menor cantidad que los animales normales.

Se ha registrado aumento de ácido pirúvico



en la sangre de sujetos deficientes en tiamina, como son los pacientes con alcoholismo crónico, neuritis periférica aguda, enfermedades renales y hepáticas con acidosis, siendo el cerebro, corazón y sangre los órganos que presentan una mayor concentración, según estudios realizados por BODANSKY y BODANSKY<sup>5</sup> y confirmado por HARROW<sup>21</sup>.

Los trabajos de RANGLES, HINWICH y HOMBURGUER<sup>45</sup> sobre las variaciones cuantitativas de ácido pirúvico en el corazón de animales deficientes en tiamina, comparadas con observaciones hechas en el corazón de animales normales, demuestran que la hiperpiruvemia resulta de la incapacidad de los tejidos del cuerpo para utilizar piruvato; un corazón normal que absorbe glucosa, ácido láctico y ácido pirúvico de la corriente sanguínea, no sólo oxida los carbohidratos y productos derivados, sino que utiliza también los vertidos en la corriente sanguínea por otros órganos. En la deficiencia de tiamina el corazón pierde la capacidad de oxidar piruvato y, por lo tanto, la acumulación en la sangre es mayor.

GILLILAND y MARTIN<sup>19</sup> hallaron que la concentración del ácido pirúvico en la sangre aumenta en la diabetes con acidosis, tanto en los pacientes diabéticos como en conejos con diabetes aloxánica, pero no han confirmado si la vuelta a la concentración normal de ácido pirúvico en la sangre y de la reserva alcalina se deba al suministro de riboflavina y cocarboxilasa.

LUDIVINA BARRIENTOS VALDEZ<sup>2</sup>, de Lima, investigó experimentalmente la piruvemia en el conejo diabetizado con aloxano, comprobando que el ácido pirúvico aumenta en la proporción de 133,76 por 100.

En la deficiencia aguda de tiamina en el hombre, el ácido pirúvico de la sangre en ayunas tiende a ser mayor que lo normal, incluso en los hombres con ingestión restringida de tiamina; la relación de ácido pirúvico a ácido láctico en la sangre se encuentra alterada, aunque no se ha llegado a señalar si la tiamina sea la responsable de dicho fenómeno, es lo que sostiene PLATT y LU<sup>44</sup>.

Estas comprobaciones permiten afirmar que en el diabético existe perturbación en la fase pirúvico-cocarboxilasa del metabolismo de los glúcidos.

FREDMANN, HAUGEN y KMECISK<sup>16</sup> sostienen que la ingestión de alimentos da como resultado incremento de ácido pirúvico en la sangre, que alcanza el máximo a las dos horas, después de las cuales disminuye. Como las proteínas se convierten en dextrosa, que tiene rol dinámico en el metabolismo, es posible que el aumento de ácido pirúvico se deba no sólo al incremento del metabolismo del azúcar, sino a la producción de los ácidos cetónicos provenientes de los aminoácidos.

FELLER<sup>12</sup> y cols. demostraron que la degradación metabólica de la glucosa es de un curso

dos veces mayor de lo normal en las ratas diabetizadas.

Estudios hechos por YANOFF<sup>54</sup> sobre el metabolismo intermediario en las enfermedades del corazón dieron como resultado que el porcentaje de ácido pirúvico era mayor, y que este aumento se debía a hipoxia porque la circulación es lenta, retardando la oxidación del ácido pirúvico que se acumula.

PANZINI y FERSINI<sup>42</sup> afirman que después de la ingestión de glucosa sobreviene aumento de ácido pirúvico, tanto en el sujeto sano como en el diabético, y en la circulación venosa la presencia del ácido pirúvico se elimina con más retardo o paralelamente a la glucemia, a diferencia de lo que se produce en organismos normales.

Los trabajos de SMIT<sup>49</sup> sobre la ingestión de glucosa en personas de edad avanzada confirmaron que aumenta el ácido pirúvico después de cincuenta minutos.

PANZINI<sup>41</sup> y cols. informan que la alcoholemia y glucemia arteriovenosa en la mayoría de los diabéticos aumenta después que se ha administrado glucosa.

MARCHE y MARNAY<sup>34</sup> comprobaron que en las formas graves de ictericia y hepatitis había aumento de ácido pirúvico, llegando incluso a afirmar que el índice absoluto de piruvemia tiene valor pronóstico, pues concentraciones superiores a 3 mg. por 100 indicarían curación poco probable.

El hígado, según apreciaciones de WOOD, QERKERMANN, HEINNAGGWAY y NIER<sup>53</sup>, es la víscera que transforma el ácido pirúvico en oxálico, alfa ketoglutarico, succínico, fumarico y cítrico, dependiendo la formación del ácido oxálico de la fijación de anhídrido carbónico en el ácido pirúvico, proceso bioquímico que se realiza en el hígado según confirmación de EVANS y SLOTIN<sup>11</sup>.

Los factores que producen hiperpiruvemia en las alteraciones hepáticas no se conocen completamente; pero parece que no sólo se deben a simples deficiencias de tiamina, sino que la piruvemia aumenta por incapacidad del hígado a asimilar el ácido pirúvico para formar el ácido tricarbónico, necesario para que se realice el ciclo de Krebs.

Las observaciones de BUEIDING<sup>8</sup> y cols. han demostrado que después de administrar glucosa el ácido pirúvico no se acumula en la sangre del animal diabetizado, sino hasta que se inyecte insulina, apareciendo posteriormente una gran cantidad, lo que indicaría que la insulina desempeña algún papel entre la glucosa y el ácido pirúvico.

KLEIN<sup>26</sup>, en enfermos diabéticos, encontró que en ayunas y descanso la concentración de ácido pirúvico es normal; la administración de insulina en cantidades que no producen shock origina insignificantes variaciones, pero cuando administró por vía subcutánea glucosa hubo notorio incremento en el metabolismo del piruvato, pero

no encontró aumento de la piruvemia cuando se usaba la mitad de insulina sin glucosa. Sostiene que cuando los pacientes diabéticos se encuentran en reposo la lacticemia y piruvemia disminuyen y aumentan juntos.

PANZINI y CAIRELLA<sup>43</sup> estudiaron la acción hiperpíruvémigena de la adrenalina en la sangre arterial y venosa y afirman que la insulina aumenta la piruvemia del hombre sano en ayunas, sosteniendo, además, que la insulina actúa sobre el ácido pirúvico del paciente diabético con un efecto menos frecuente y mucho más intenso que aquel que ejerce sobre sujetos normales.

Estudios realizados por FLOCK, BOLLMAN y MANN<sup>13</sup> en perros, y KIRTLEY<sup>27</sup> en el hombre, demostraron que la administración de adrenalina origina incremento de ácido pirúvico.

LORENZO BAZÁN GURMENDI<sup>3</sup>, de Lima, estudió la acción farmacológica de la cocarboxilasa sobre la piruvemia de diabéticos, encontrando que disminuye en la proporción de 0,71 miligramos por 100.

STEIGERWALD<sup>50</sup> y cols. cuantificaron metabolitos hemáticos, comprobando que el ácido pirúvico aumenta en casos no adaptables a la tolbutamida y no varía en los diabéticos con buena respuesta.

MOREAU<sup>39</sup>, estudiando la acción de la tolbutamida, afirma que reduce lentamente la glucosa sanguínea en el hombre sano a la dosis de 1-2 miligramos; con mayores dosis es inminente el shock hipoglucémico y en el sujeto diabético las variaciones son incomparablemente más rápidas.

Los trabajos realizados por ALLEN<sup>1</sup> y colaboradores han demostrado que la administración oral de 6 gr. de tolbutamida a sujetos normales origina disminución de piruvatos y alfa ketoglutaratos en el término de la primera hora de su ingestión; la sal sódica de tolbutamida por vía endovenosa produjo efectos análogos a los quince minutos. Igualmente comprobaron que un incremento en la concentración de piruvato

sanguíneo es el primer cambio con la hipoglucemia producida por la administración intravenosa de insulina a sujetos normales; en contraste, una disminución es el primer cambio producido por la administración intravenosa u oral de tolbutamida en los mismos sujetos.

#### TÉCNICAS PARA DETERMINAR ÁCIDO PIRÚVICO EN LA SANGRE.

Existen numerosas técnicas para determinar colorimétricamente ácido pirúvico en la sangre. La más antigua es el micrométodo de LU<sup>23</sup>, que emplea como reactivo 2-4 dinitro-fenil hidrazina.

BUEDING y WORTIS<sup>7</sup>, en 1940, modificaron la técnica de Lu, utilizando como catalizador el mono yodo acetato de sodio al 0,2 por 100 para evitar la pérdida de ácido pirúvico en la sangre.

Fue en 1941 cuando KLEIN<sup>28</sup> modificó la técnica de Bueding y Wortis empleando como precipitante de las proteínas el tungstato de sodio y ácido sulfúrico en lugar del ácido tricloro acético empleado en las anteriores técnicas.

KATO y LU<sup>24</sup>, en 1941, propusieron un micrométodo, utilizando sangre capilar, y que fué adoptado para exámenes de niños.

En 1943, FRIEDMANN y HAUGEN<sup>12</sup> modificaron el micrométodo de Lu, empleando sangre venosa sin utilizar estabilizador y como sustancia extractiva del piruvato de hidrazona el tolueno.

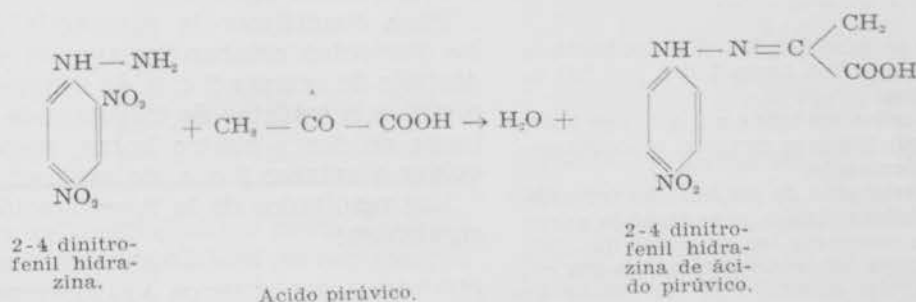
GOLBERG y GILLMAN<sup>20</sup>, en 1943, modificaron la técnica de Lu empleando como precipitante de proteínas el tungstato de sodio y ácido sulfúrico y como estabilizador una mezcla de acetato de sodio y oxalato de yodo acetato, fluoruro de sodio y oxalato.

Otra técnica muy sencilla y conocida es la de JOHNSON<sup>25</sup>, empleada en la Universidad de Harvard, que divulgó en el Perú CARLOS MONGE CASSINELLI<sup>26</sup>, y que utiliza como reactivo la 2-4 dinitro-fenil hidrazina y el fotolorímetro de Klett-Summerson.

He empleado para cuantificar la piruvemia la técnica de Koepsell y Sharpe<sup>22</sup>, que es una modificación de la de Friedmann y Haugen.

El fundamento de la técnica es la extracción del ácido pirúvico con acetato de etilo, midiéndose el color rojo por acción de la 2-4 dinitro-fenil hidrazina sobre ese extracto, en solución alcalina, con el fotolorímetro de Evelyn.

La reacción es la siguiente:



En lo que respecta a la extracción y recolección de las muestras de sangre, he seguido las normas dadas por FRIEDMANN y HAUGEN<sup>12</sup>.

No se han empleado estabilizadores porque las muestras se desproteinizan con ácido tricloro acético y además los estabilizadores no son recomendados, porque según FRIEDMANN y HAUGEN<sup>12</sup> la adición de un estabilizador ocasiona aumentos o pérdidas de ácido pirúvico; de aquí que recomiende que inmediatamente después de extraer la sangre se desproteinice, siendo el lapso entre la obtención de la muestra y la desproteinización escasos minutos.

La muestra de sangre se extrae con un mínimo de estasis venoso, procurando sacar la ligadura inmediatamente

después de introducir la aguja en la vena; esta precaución se observó siempre y se previno al sujeto no abrir ni cerrar la mano, porque el movimiento muscular puede afectar los resultados en la concentración del ácido pirúvico.

Se recogieron las muestras con jeringuillas esterilizadas, limpias, frías, de 2 c. c. cada una.

**Materiales.**—Los materiales que se necesitan son: tubos de prueba, tubos de fotolorímetro, matraces, pipetas, baño de María, centrifuga y fotolorímetro de Evelyn.

**Reactivos.**—Los reactivos fueron los siguientes:

1. Ácido tricloro acético al 10 por 100, en agua destilada, que precipita las proteínas.



2. Hidróxido de sodio al 4,5 N en agua destilada.
3. Carbonato de sodio al 10 por 100 en agua destilada.
4. Acetato de etilo anhidro Q. P. como disolvente.
5. 2-4 dinitro-fenil hidrazina a 100 mg. por 100 en ácido clorhídrico 2 N.

Es el reactivo de las hidrazonas; una vez acabada la trituración se filtra la solución a través de un pequeño papel de filtro corriente. Debe guardarse en frasco oscuro, conservarse en refrigeradora y renovarse cada semana.

6. Solución standard de ácido pirúvico que contenga aproximadamente 10 micromolar de ácido pirúvico por centímetro cúbico.

Esta solución es estable en frío durante dos semanas.

**Procedimiento para obtener la curva patrón.**—Para preparar la solución patrón de ácido pirúvico se necesitó:

1. Piruvato de litio para establecer la curva patrón.
2. Agua bidestilada para obtener la solución standard.

La solución stock se obtiene después de hacer la relación piruvato de litio y ácido pirúvico, para la cual se pesa una cantidad tal de piruvato de litio que contenga por cada c. c. 10 micromolar de ácido pirúvico.

**Soluciones standard diluidas.**—Se preparan del siguiente modo:

Tomar 1 c. c. de solución stock y diluirlo a 100 c. c. con ácido tricloro acético fresco al 10 por 100.

**Curva standard.**—Para determinar la curva standard partí de concentraciones de 0,5 a 3 mg. por 100 que se supone existe en la sangre humana.

Establecida esta premisa, hice las relaciones de ácido pirúvico sanguíneo a ácido pirúvico Q. P., por ejemplo:

- 0,5 mg. por 100 de ácido pirúvico sanguíneo equivalen a 0,0015 mg. de ácido pirúvico Q. P.  
 1,00 mg. por 100 de ácido pirúvico sanguíneo equivalen a 0,003 mg. de ácido pirúvico Q. P.  
 1,5 mg. por 100 de ácido pirúvico sanguíneo equivalen a 0,0045 mg. de ácido pirúvico Q. P.

Y así sucesivamente se hacen las relaciones hasta la cantidad máxima de ácido pirúvico que se supone se encuentre en la sangre.

Para saber la cantidad de solución stock que se debe poner en los diferentes tubos de prueba realicé las operaciones siguientes:

- 1 c. c. de solución micromolar de piruvato de litio equivale a 0,0008806 g. de ácido pirúvico.  
 X — ..... 0,0015.  
 X = 0,17 c. c., que corresponde a 0,5 mg. por 100 de ácido pirúvico sanguíneo.

De la misma forma se efectúan los cálculos hasta la concentración máxima, que fue hasta 3 mg. por 100 de ácido pirúvico sanguíneo.

Luego se igualaron todos los tubos a 3 c. c. con ácido tricloro acético al 10 por 100 y se siguió el procedimiento que se indica posteriormente.

Se trasladaron los resultados de las lecturas fotocolorimétricas a papel semilogarítmico y se trazó la curva patrón que sirvió para comparar las muestras que contienen ácido pirúvico cuya concentración se deseaba conocer.

**Método operatorio.**—Para determinar ácido pirúvico en las muestras de sangre se tuvieron en cuenta, en su extracción, recolección y subsiguiente manejo, las precauciones indicadas anteriormente.

Una vez extraída la sangre se vierte rápidamente, a través de la aguja, a un frasco conteniendo anticoagulante; de ahí se toma 1 c. c. de sangre y se coloca en un tubo de centrifuga conteniendo 9 c. c. de ácido tricloro acético al 10 por 100; se agita y se centrifuga por espacio de diez minutos.

Luego se pipetea 3 c. c. de la solución fría y clara que sobrenada y se trasvasa a un tubo de prueba de 18 por 50 mm.; se añade 1 c. c. de reactivo 2-4 dinitro-fenil hidrazina y se mezcla, poniéndola en baño de María a 30° C. durante quince minutos.

Se añade 10 c. c. exactos de acetato de etilo; se mezcla, agitando fuertemente un número de veces igual para todos los tubos; se separan las capas y se extrae la capa acuosa inferior con una pipeta capilar con bombilla de caucho, desechándola.

Agregar 6 c. c. de carbonato de sodio al 10 por 100, agitar vigorosamente un mismo número de veces para todos los tubos con los que se trabaja y se separan las capas de los líquidos que contienen, según su densidad.

Se extraen las hidrazonas de la capa de carbonato (inferior) mediante una pipeta de 5 c. c. y absorbiendo 5 c. c. se trasvasa a un tubo fotocolorimétrico. Se añade 1 c. c. de solución de hidróxido de sodio al 4,5 N/ y se mezcla.

La densidad óptica se aprecia en el fotocolorímetro de Evelyn con filtro 520, abertura número 6, y cinco minutos después de añadir la solución de hidróxido de sodio al 4,5 N/, refiriéndose a 0 (cero) obtenido con 3 c. c. de solución de ácido tricloro acético, al que se la ha tratado en la misma forma que a las muestras de sangre.

Efectuar la lectura en la curva standard.

## INVESTIGACIONES EFECTUADAS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

Las variaciones de ácido pirúvico por acción de la tolbutamida se investigaron en 40 diabéticos, siendo 30 del sexo masculino y 10 del sexo femenino, de los hospitales Arzobispo Loayza, Obrero y Dos de Mayo, tanto hospitalizados como ambulantes.

Casi todos presentaban diabetes mellitus controlada sin complicaciones graves. La dieta de hidratos de carbono estaba restringida.

Las edades fluctuaron de cuarenta a sesenta años; eran de tipo esténico, siendo algunos obesos.

De los 40 pacientes, 32 no recibieron insulina, mientras que a los ocho restantes se les tuvo que suspender deliberadamente la insulina por espacio de dos días, ya que ninguno utilizaba grandes dosis.

Se investigó piruvemia en 10 sujetos aparentemente sanos, cinco hombres y cinco mujeres, con la finalidad de tener la piruvemia normal con la técnica empleada.

Para cuantificar la piruvemia inicial todos los pacientes estaban en ayunas y en reposo; después de extraer 2 c. c. de sangre se les administró seis tabletas de tolbutamida (3 gr.) para luego de dos y cuatro horas, respectivamente, volver a extraer 2 c. c. de sangre.

Los resultados de la investigación fueron los siguientes:

### PIRUVEMIA EN SUJETOS APARENTEMENTE SANOS

Nombres	Sexo	Piruvemia inicial mg. %
C. C.	Masculino.	0,59
F. P.	"	0,50
R. C.	"	0,40
D. L.	"	0,34
B. F.	"	0,31
H. M.	Femenino.	0,68
J. R.	"	0,59
V. M.	"	0,51
M. C.	"	0,44
J. G.	"	0,34

Expresando los resultados por medio de coeficientes matemático-estadísticos se obtuvieron los siguientes:

	Media $\pm$ E. St.	Desv. St. $\pm$ E. St.	Coeficiente variación	Cifras extremas	
Piruvemia inicial .....	0,47 $\pm$ 0,04	0,12 $\pm$ 0,02	25 %	0,31	0,68

#### VARIACIONES DE LA PIRUVEMIA EN DIABETICOS POR ACCION DE LA TOLBUTAMIDA

Nombres	Sexo	Piruvemia inicial mg. %	Piruvemia después de 2 horas de ingerida la tolbutamida mg. %	Piruvemia después de 4 horas de ingerida la tolbutamida mg. %
N. C.	Masculino.	1,14	0,84	0,54
M. B.	"	1,14	0,69	0,40
C. M.	"	1,12	0,67	0,50
M. D.	"	1,12	0,75	0,47
T. C.	"	1,00	0,59	0,38
A. Z.	"	0,98	0,88	0,63
T. L.	"	0,88	0,84	0,75
J. A.	"	0,84	0,80	0,74
D. G.	"	0,79	0,62	0,52
F. V.	"	0,78	0,52	0,48
J. C.	"	0,78	0,50	0,39
J. T.	"	0,75	0,55	0,50
N. G.	"	0,74	0,59	0,45
J. G.	"	0,70	0,59	0,39
M. Q.	"	0,70	0,59	0,39
J. G.	"	0,69	0,59	0,47
R. C.	"	0,67	0,55	0,38
J. M.	"	0,65	0,50	0,34
J. P.	"	0,65	0,60	0,52
J. G.	"	0,65	0,52	0,28
G. E.	"	0,65	0,59	0,34
A. P.	"	0,63	0,60	0,52
F. F.	"	0,63	0,60	0,54
S. Q.	"	0,60	0,57	0,55
R. G.	"	0,60	0,50	0,44
A. C.	"	0,60	0,57	0,40
F. C.	"	0,59	0,44	0,31
J. A.	"	0,55	0,50	0,34
T. P.	"	0,52	0,50	0,40
M. G.	"	0,47	0,40	0,39
J. A.	Femenino.	0,75	0,44	0,28
C. A.	"	0,69	0,47	0,27
R. L.	"	0,65	0,48	0,25
M. G.	"	0,60	0,44	0,21
G. R.	"	0,59	0,40	0,18
M. C.	"	0,57	0,47	0,29
J. F.	"	0,50	0,44	0,29
A. M.	"	0,44	0,38	0,25
Z. G.	"	4,44	0,36	0,27
A. R.	"	0,44	0,39	0,27

Expresando los resultados por medio de coeficientes matemático-estadísticos se obtuvieron los siguientes:

	Media $\pm$ E. St.	Desv. St. E. St.	Coeficiente de variación	Cifras extremas	Porcentaje de disminución en relación a la piruvemia inicial
Piruvemia inicial .....	0,71 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,02	27 %	0,44 - 1,14	
Piruvemia después de dos horas de ingerida la tolbutamida .....	0,56 $\pm$ 0,02	0,13 $\pm$ 0,01	23 %	0,36 - 0,88	21,12
Piruvemia después de cuatro horas de ingerida la tolbutamida .....	0,41 $\pm$ 0,02	0,13 $\pm$ 0,01	32 %	0,18 - 0,75	42,25

Los resultados obtenidos determinando piruvemia en diabéticos exigen interpretación adecuada, porque es necesario relacionarlos con el metabolismo intermediario de los hidratos de

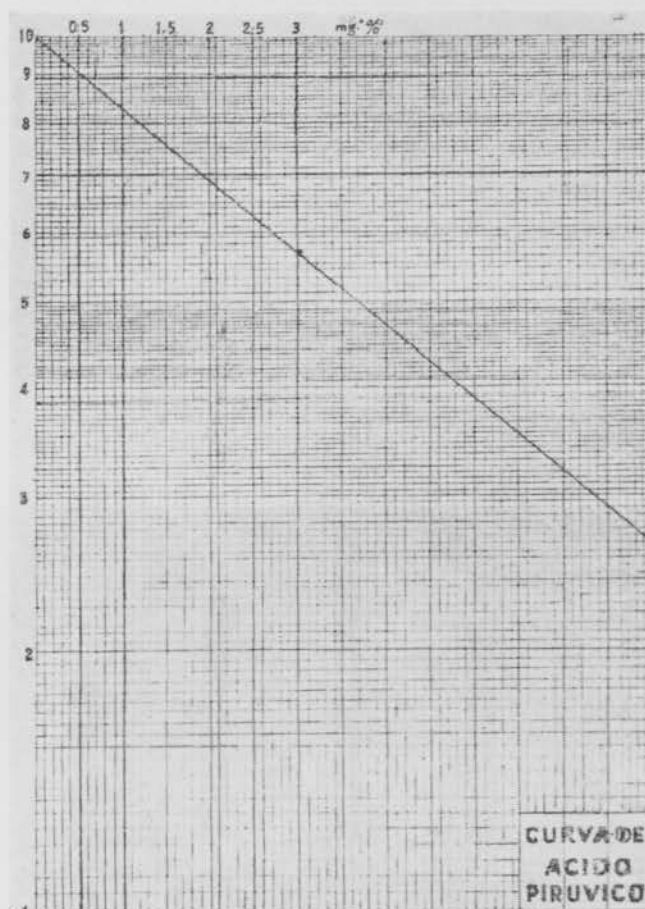


Fig. 1.

carbono en pacientes con perturbación glucídica.

Comparando las cifras medias obtenidas en sujetos aparentemente sanos (0,47) con las del diabético, se comprueba que el ácido pirúvico

## COMPARACION ESTADISTICA DE LOS RESULTADOS DE PIRUVEMIA POR EL TEST "T" EN DIABETICOS TRATADOS CON TOLBUTAMIDA

PIRUVEMIA	Número de casos	Media $\pm$ E. St.	Hallado	Valor hallado en las tablas	Probabilidad de error
Inicial y .....	40	0,71 $\pm$ 0,03	$T_{78} = 8,3$	$T_{90} = 3,460$	0,001
3 gr. de tolbutamida a las dos horas .....		0,56 $\pm$ 0,02		$T_{120} = 3,373$	0,001
Inicial y .....	40	0,71 $\pm$ 0,03	$T_{78} = 11,5$	$T_{90} = 3,460$	0,001
3 gr. de tolbutamida a las cuatro horas .....		0,41 $\pm$ 0,02		$T_{120} = 3,373$	0,001

sanguíneo se encuentra aumentado casi al doble, aumento significativo equivalente a 51,06 por 100, siendo el promedio de piruvemia de 0,71 mg. por 100 con cifras extremas de 0,44 a 1,14 mg. por 100.

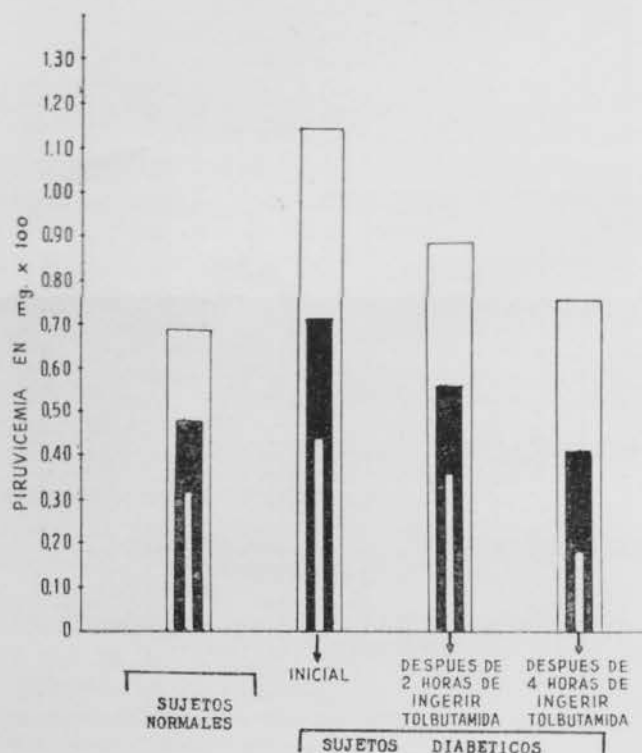


Fig. 2.—Histograma construido con los resultados obtenidos cuantificando piruvemia en sujetos diabéticos antes y después de administrar 3 gr. de tolbutamida y en sujetos aparentemente sanos.

La prueba de significación va indicada a continuación:

## ANALISIS ESTADISTICO COMPARATIVO DE LOS PROMEDIOS DE PIRUVEMIA DE SUJETOS NORMALES Y DIABETICOS

PIRUVEMIA	Número de casos	Media $\pm$ E. St.	Diferencia $\pm$ E. St.	Diferencial %
Normales .....	10	0,47 $\pm$ 0,04	0,24 $\pm$ 0,03	51,06
Iniciales .....	40	0,71 $\pm$ 0,03		

LU<sup>33</sup>, en sujetos aparentemente sanos, encontró de 0,40 a 0,75 mg. por 100 de ácido pirúvico en la sangre; BUEDING y WORTIS<sup>7</sup>, cifras comprendidas entre 0,77 a 1,23 mg. por 100; D. KLEIN<sup>25</sup> obtuvo como cifra promedio 0,76 miligramos por 100, considerando como cifra normal hasta 1,30 mg. por 100; KATO y LU<sup>24</sup>, 0,60 a 0,96 mg. por 100 de piruvemia en niños, y consideraron como normal 1,00 mg. por 100; FRIEDMANN y HAUGEN<sup>17</sup> encontraron variaciones desde 0,54 a 0,96 mg. por 100, aceptando como cifra normal 1,00 mg. por 100; JOHNSON<sup>22</sup> encontró cifras entre 1,00 y 2,00 mg. por 100.

CARLOS MONGE CASSINELLI<sup>38</sup>, quien por primera vez estudió las variaciones de la piruvemia en el Perú en sujetos aparentemente sanos al nivel del mar y en la altitud, encontró 0,73 a 2,03 mg. por 100 en los primeros, y en los nativos de Huancayo (3.287 m.), Oraya (3.730 m.) y Morococha (4.540 m.), 1,56, 2,16 y 2,13 mg. por 100, respectivamente; YOLANDA PALOMINO GAUDRY<sup>41</sup>, de Lima, determinó piruvemia en sujetos aparentemente sanos, encontrando que era de 1,46 mg. por 100 con variaciones extremas de 0,87 a 2,09 mg. por 100.

Los diferentes resultados que acabo de mencionar se debe a que los investigadores emplearon técnicas distintas y la población examinada pertenecía a distintos grupos étnicos y a biotipos no puntualizados.

Afirman los investigadores que en la diabetes mellitus la piruvemia no ofrece variaciones cuantitativas y que la administración de insulina la aumenta; pero GILLILAND y MENCER<sup>19</sup>, que estudiaron en la diabetes mellitus las variaciones cuantitativas de la piruvemia, comprobaron que así como la glucorregulación está perturbada en



el sentido de aumento de glucosa sanguínea, también lo está el ácido pirúvico.

A las dos horas del tratamiento con tolbutamida la piruvemia disminuyó en 21,12 por 100 y la cifra promedio fué de 0,56 mg. por 100, siendo las cifras extremas 0,36 a 0,88 mg. por 100.

LESTRADET<sup>31</sup> encontró en pacientes con diabetes acidósica que disminuye el ácido pirúvico sanguíneo.

A las cuatro horas de administrar N (metil benzol sulfonil) N<sub>1</sub> butil carbamida, el ácido pirúvico disminuyó, llegando a una cifra media de 0,41 mg. por 100, que equivale a 42,25 por 100 con relación a piruvemia inicial, con cifras extremas de 0,18 a 0,75 mg. por 100; en dos pacientes se presentaron síntomas de intolerancia caracterizados por moderada urticaria, sudor y temblores en los miembros inferiores.

Se afirma que esto no sucede empleando U<sub>2043</sub>; pero las sulfonamidas antidiabéticas, en general, no están exentas de producir estado de shock, como lo observaron al administrar BZ<sub>55</sub> LAMBERT<sup>30</sup>, ROOT y CAMERINI<sup>46</sup>, UNGER y DAVIDSON<sup>51</sup>, KUHLMAN<sup>29</sup>, BELTRÁN, BENDFELDT y OTTO y GASTINEAU<sup>18</sup>.

En los diabéticos que he estudiado, la piruvemia estaba aumentada en relación con la cifra que obtuve en sujetos aparentemente sanos, lo que atestiguaría la perturbación del metabolismo intermediario de los glúcidos con aumento del ácido pirúvico sanguíneo.

Al administrar tolbutamida la piruvemia disminuyó en todos los casos, comprobándose que el promedio de disminución aumentó de la primera cuantificación hecha a las dos horas a la segunda, realizada a las cuatro horas. Esta variación uniforme probaría que la sustancia farmacológica aumenta su acción a medida que pasa el tiempo, sea porque se mantiene su concentración sanguínea o porque al impregnar las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas se estimula la producción de insulina y ésta influye sobre el metabolismo intermediario de los glúcidos con reducción subsiguiente de la piruvemia.

También podría pensarse en la posible intervención del glucagón, que sería inhibido por la sulfa antidiabética, deteniendo su actividad glucogenolítica con producción de hiperglucemia e hiperpiruvemia.

Cualquiera que sea la interpretación que se acepte, es evidente que la tolbutamida disminuye la hiperpiruvemia diabética por contribuir a que se restablezca el metabolismo intermediario de los glúcidos o a que se produzca piruvicolisis.

#### CONCLUSIONES.

1.<sup>a</sup> Se estudiaron las variaciones cuantitativas de la piruvemia del diabético por acción del N (metil benzol sulfonil) N<sub>1</sub> butil carbamida en

40 pacientes, comprobándose que disminuyó el ácido pirúvico sanguíneo.

2.<sup>a</sup> Se empleó la técnica de Koepsell y Sharpe para cuantificar piruvemia.

3.<sup>a</sup> Se determinó en 10 sujetos aparentemente sanos las cifras de piruvemia con la técnica de Koepsell y Sharpe para poseer cifras con las que se podían comparar las de los diabéticos, encontrando que eran de 0,47 mg. por 100.

4.<sup>a</sup> En los diabéticos la piruvemia inicial fue de 0,71 mg. por 100 como cifra media, con variaciones extremas de 0,44 a 1,14 mg. por 100.

5.<sup>a</sup> Después de administrarse tolbutamida por vía oral se comprobó que la piruvemia disminuyó en la siguiente forma: a las dos horas, el ácido pirúvico disminuyó a 0,56 mg. por 100 como promedio, con variaciones extremas de 0,36 a 0,88 mg. por 100; a las cuatro horas, la cifra media fué de 0,41 mg. por 100 y variaciones extremas de 0,18 a 0,75 mg. por 100.

6.<sup>a</sup> Estas variaciones de la piruvemia por administración de 3 gr. de tolbutamida son altamente significativas, con una probabilidad del azar muy inferior al 1 por 1.000, lo que significa que la hipopiruvemia es sólo debida a la acción de la sustancia farmacológica.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ALLEN R. HENNES, WAJCHENBERG BERNARD, L., FAJANS STEFAN, S. y CONN JEROME, W.—Metabolism, 1, 63, 1957.
2. BARRIENTOS VALDEZ, LUDIVINA.—Tesis Fac. Farm. y Bioquím. Lima, 1954.
3. BAZÁN GURMENDI, LORENZO.—Tesis Fac. Farm. y Bioquím. Lima, 1957.
4. BELTRÁN, F., BENDFELDT, E. y OTTO, H.—Deut. Med. Wschr., 80, 1.455, 1955.
5. BODANSKY, M. y BODANSKY, O.—Bioquímica de la enfermedad, pág. 76. Buenos Aires, 1943.
6. BUEHING, E., STEIN, M. y WORTIS, E.—J. Biol. Chem., 140, 697, 1941.
7. BUEHING, E. y WORTIS, H.—J. Biol. Chem., 133, 585, 1940.
8. BUEHING, E., WORTIS, H., FEIN, H. y STURONNE, D.—Am. J. Med. Sci., 204, 838, 1942.
9. CORREA MILLER, JAVIER.—Tesis Fac. Med. Lima, 1951.
10. CHIONG, ROSA.—Tesis Fac. Farm. y Bioquím. Lima, 1953.
11. EVANS, E. y SLOTIN, L.—J. Biol. Chem., 41, 439, 1941.
12. FELLER, D. D., STRISOWER, E. H. y CHAIKOFF, I. L.—J. Biol. Chem., 187, 571, 1950.
13. FLOCK, E., BOLLMAN, J. L. y MANN, F. C.—J. Biol. Chem., 125, 49, 1938.
14. FRANCO GUARDIA, LOLA.—Rev. Confed. Med. Pan-Am., 2, 67, La Habana, 1958.
15. FRIEMANN, T. y HAUGEN, G.—J. Biol. Chem., 144, 67, 1942.
16. FRIEDMANN, T., HAUGEN, G. y KMECISK, T.—J. Biol. Chem., 157, 673, 1945.
17. FRIEDMANN, T. y HAUGEN, G.—J. Biol. Chem., 147, 415, 1943.
18. GASTINEAU, C. F. y cols.—Proc. Mayo Clin., 32, 303, 1957.
19. GILLILAND, I. C. y MARTIN MENCER.—Brit. Med. J., 4, 697, 13, 1951.
20. GOLBERG, I. y GILLMAN, T.—South. Africa J. Med. Sci., 8, 117, 1943.
21. HARROW, J.—Tratado y prácticas de Bioquímica, 155, Méjico, 1950.
22. JOHNSON, R. E.—Cit. C. MONGE CASSINELLI.
23. KAIRUZ MAZUDE, GUSTIN.—Tesis Fac. Med. Lima, 1952.
24. KATO, C. y LU, K. P.—Am. J. Dis. Child., 61, 1.222, 1941.
25. KLEIN, D.—J. Biol. Chem., 137, 311, 1945.
26. KLEIN, D.—J. Biol. Chem., 145, 35, 1942.
27. KIRTLLEY, W. R., WUAIFE, S. O., HELMER, O. M. y PECK, F. B.—Diabetes, 2, 345, 1953.
28. KOEPSSELL, R. y SHARPE, L. M.—Arch. Biochem., 38, 443, 1942.
29. KUHLMAN, F.—Med. Klin., 51, 1.919, 1956.
30. LAMBERT, S.—Rev. Med. Liège, 12, 88, 1957.
31. LESTRADET, H.—Sem. Hosp. Paris, 27, 2.457, 1951.
32. LOWRY, R. y MARK HEGSTED.—J. Lab. Clin. Med., 30, 839, 1945.
33. LU, G.—Biochem. J., 133, 249, 1936.
34. MARCHEE, J. y MARNEY, E.—C. Rend. Soc. Biol., 140, 785, 1946.
35. MARKEES, S.—Helvet. Med. Acta, 17, 537, 1950.



36. MARKEES, S. y MEYER, F. W.—Schweiz. Med. Wschr., 79, 931, 1949.
37. MENDOZA, CONSUELO.—Crón. Méd., 73, 154, Lima, 1956.
38. MONGE CASSINELLI, CARLOS.—An. Fac. Med., 32, 1, Lima, 1949.
39. MOREAU, R. y cols.—Presse Méd., 64, 1.261, 1956.
40. YOLANDA, PALOMINO.—Crón. Méd., 70, 165, Lima, 1953.
41. PANZINI, R. y FERSINI, E.—Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 29, 730, 1953.
42. PANZINI, R. y FERSINI, E.—Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 29, 733, 1953.
43. PANZINI, R. y CAIDELLA, R.—Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 29, 734, 1953.
44. PLATT, B. S. y LU, D.—Nutrición, 6, 259, México, 1948.
45. RANGLES, R., HIMWICH, W., HOMBURGER, E. e HIMWICH, H.—Am. Heart J., 33, 341, 1947.
46. ROOT, H. F. y CAMERINE, R.—El Día Médico, 28, 1.205, 1956.
47. RUDY, A. y EPTIN, S.—J. Clin. Endocr., 5, 92, 1945.
48. SELYE, HANS.—Stress, 1, 214, 1954.
49. SMIT, L.—Am. J. Med. Sci., 220, 78, 1950.
50. STEIGERWALD, H. y cols.—Schweiz. Med. Wschr., 81, 837, 1956.
51. UNGER, R. y DAVIDSON, J.—J. Am. Med. Ass., 162, 447, 1956.
52. WRIGHT, S.—Fisiología aplicada, pág. 766. Barcelona, 1945.
53. WOOD, H., WERKMAN, C., HEMINGWAY, A. y NIER, A.—J. Biol. Chem., 142, 31, 1952.
54. YANOZ, Z.—Arch. Int. Med., 69, 1.009, 1942.

### SUMMARY

1. Quantitative changes in blood-pyruvic acid in diabetics brought about by the action of N (methyl benzol sulfonyl) N<sub>1</sub>-butyl carbamide were studied on 40 patients. It was found that blood-pyruvic acid was decreased.

2. The technique of Koepsell and Sharpe was used for the assay of blood-pyruvic acid.

3. Blood-pyruvic acid was assayed in 10 apparently healthy subjects by the technique of Koepsell and Sharpe in order to determine the standard with which diabetic levels could be compared. It was 0,47 mg. per cent.

4. In diabetics, initial blood-pyruvic acid was 0,71 mg. per cent (mean value), the extreme values ranging from 0,44 to 1,14 mg. per cent.

5. After administration of tolbutamide by oral route, it was found that blood-pyruvic acid was decreased as follows: in two hours, pyruvic acid fell down to a mean 0,56 mg. per cent, with extreme values of 0,36 to 0,88 mg. per cent.; in four hours the mean level was 0,41 mg. per cent, the extreme values ranging between 0,18 and 0,75 mg. per cent.

### ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird die Wirkung von N (Methyl-Benzol-Sulfonyl) N<sub>1</sub> Butylkarbamid auf die quan-

titativen Veränderungen der Brenztraubensäurewerte im Blute von 40 Diabetikern studiert und ein Abstieg im Brenztraubensäure-Blutspiegel verzeichnet.

2. Zur Quantitätsbestimmung der Brenztraubengehaltes im Blute wurde die Technik von Koepsell und Sharpe verwendet.

3. Mit derselben Technik wurde der Brenztraubensäurewert im Blute von 10 anscheinend gesunden Personen bestimmt und dann mit den Werten der Diabetiker verglichen; der Normalwert betrug 0,47 mg./Prozent.

4. Der Ausgangswert des Brenztraubensäurespiegels in Diabetikern schwankte zwischen 0,44 und 1,14 mg./Prozent; Durchschnittswert 0,71 mg./Prozent.

5. Die orale Gabe von Tolbutamid hatte folgendes Absinken der Brenztraubensäurewerte zur Folge: nach 2 Stunden fiel die Brenztraubensäure durchschnittlich auf 0,56 mg./Prozent mit extremen Schwankungen zwischen 0,36 und 0,88 mg./Prozent; nach 4 Stunden wurden extreme Punkte von 0,18 und 0,75 mg./Prozent mit einem Durchschnittswert von 0,41 mg./Prozent verzeichnet.

### RÉSUMÉ

1. Etude des variations quantitatives de la pyruvicémie du diabète par action du N (méthylbenzol sulfonil) N<sub>1</sub>-butyl-carbamide chez 40 malades, vérifiant que l'acide pyruvique sanguin diminuait.

2. On employa la technique de Koepsell et Sharpe pour valoriser pyruvicémie.

3. On détermina, chez 10 sujets apparemment sains, le chiffre de pyruvicémie avec la technique de Koepsell et Sharpe, pour obtenir des chiffres avec lesquels on pourrait comparer ceux des diabétiques, trouvant que ce chiffre est de 0,47 mg. %.

4. Chez les diabétiques la pyruvicémie initiale fut de 0,71 mg. %, comme chiffre moyen, avec des variations extrêmes de 0,44 à 1,14 mg. %.

5. Après l'administration de tolbutamide par voie orale, on démontra que la pyruvicémie diminuait de la façon suivante: 2 heures après, l'acide pyruvique diminuait à 0,56 mg. % comme moyenne, avec des variations extrêmes de 0,36 à 0,88 mg. %; 4 heures après le chiffre moyen fut de 0,41 mg. % et les variations extrêmes de 0,18 à 0,75 mg. %.