

A. CHODERA

PRZEBIEG KRZYWEJ POZIOMU CUKRU WE KRWI
PO ADRENALINIE I GLUKAGONIE U KRÓLIKÓW
OTRZYMUJĄCYCH BZ 55 I D 860 *

Z Zakładu Farmakologii A. M. w Poznaniu

Kierownik: prof. dr J. Dadlez

Mimo znacznego pogłębienia naszych wiadomości o właściwościach doustnych środków przeciwcukrzycowych nie znamy dotąd wielu szczegółów dotyczących mechanizmu działania tych leków. Rozważane są 4 drogi zadziałania pochodnych sulfonylomocznika: 1) bezpośredni wpływ na układ enzymatyczny wątroby, 2) hamowanie wydzielania glukagonu względnie uszkodzenie komórek A wysepek Langerhansa, 3) pobudzenie wydzielania insuliny przez kom. B trzustki, 4) działanie insulinopodobne.

Większość autorów przyjmuje, że BZ 55 jak i D 860 działają poprzez wpływ na czynność wewnątrzwydzielniczą trzustki [*Ferner i Runge* (11), *Achelis i Hardebeck* (1), *Bertram* (7), *Pfeiffer, Schröffling, Steigerwald, Treser i Otto* (21), *Stowers* (23), *Hoff* (13), *Peters* (20) i inni]. Wg *Fernera i Rungego*, a także *Achelisa i Hardebecka* zasadniczym punktem zaczepienia mają być komórki A. *Ferner i Runge* badając sekcyjnie trzustki osób, które otrzymywały w ostatnim okresie życia doustne środki przeciwcukrzycowe nie znaleźli wprawdzie zmian w kom. A trzustki, jednak w doświadczeniach na zwierzętach stwierdzili oni, że po wysokich dawkach BZ 55 występowały zmiany degeneracyjne i martwicze tych komórek. Nie dostrzegli oni natomiast nawet przy tych wysokich dawkach zmian w wątrobie. *C. i L. v. Holt* i współpr. (14) w doświadczeniach swoich potwierdzili obserwacje *Fernera i Rungego*, zauważyli jednak w późniejszych badaniach (15), że w kom. B dochodzi do objawów przerostu i do wzmożonego wydzielania insuliny. *Bänder* i współpr. (3, 4) wykazali degranulację kom. B pod wpływem doustnych środków przeciwcukrzycowych. Również *Pfeiffer, Steigerwald, Hoff* i inni przypisują pobudzenie kom. β trzustki podstawowe znaczenie. Przemawia za tym wg tych autorów fakt, że dla skutecznego zadziałania BZ 55 lub D 860 konieczne jest zachowanie pewnego minimum sprawności wydzielniczej kom. B trzustki. Również wtórne niepowodzenie skutecznej uprzednio terapii doustnej tłumaczy się tym właśnie mechanizmem [*Pfeiffer* i współpr. (21)].

W pewnej sprzeczności z tymi opiniami pozostają doświadczenia *Ashmore'a* i współpr. (2) oraz *Mohnike i Knitscha* (19). Stwierdzono mianowicie, że *in vitro* tak D 860 jak i BZ 55 inaktywują glukozo-6-fosfatazę a ponadto hamują uwalnianie glikozy w skrawkach wątroby pod wpływem adrenaliny. *In vivo* jednak działanie na aktywność glukozo-6-fosfa-

* BZ 55: N₁-p-aminobenzenosulfonylo-N₂-butylomocznik,
D 860: N₁-p-metylobenzenosulfonylo-N₂-butylomocznik.

tazy jest nikłe, za czym przemawiają także doświadczenia *Stöttera* i współpr. (22), którzy stwierdzili, że u osób otrzymujących D 860 adrenalina i glukagon wywołują normalną reakcję hiperglikemiczną. Inni autorzy [*Mirsky* i współpr. (18), *C. i L. v. Holt* i współpr. (15)], przypisują preparatom sulfonylomocznika zdolność hamowania insuliny dzięki czemu zwalniałby się rozpad insuliny w wątrobie. Niektórzy autorzy zaobserwowali także wyższą glikogenu wątrobowego pod wpływem doustnych środków przeciwcukrzycowych [*Miller* i *Dulin*, cyt. wg *Hoffa* (13), *Loubatières* (16) i inni].

Korzystny wpływ BZ 55 w cukrzycy aloksanowej [*C. i L. v. Holt* i współpr. (15)] polegający na wspieraniu działania leczniczego małych dawek insuliny potwierdza pogląd, że działanie jego nie ogranicza się do terenu trzustki.

Niezgodne doniesienia w piśmiennictwie co do mechanizmu działania pochodnych sulfonylomocznika skłoniły mnie do przebadania wpływu dużych, nie stosowanych w leczeniu dawek tych związków na krzywe glikemiczne po adrenalinie i glukagonie. Chodziło mi o sprawdzenie, czy dawki duże, zbliżone do tych, które w doświadczeniach *Fernera* i *Run-gégo* oraz *v. Holtów* i współpr. wywoływały histologiczne zmiany w trzustce, a w doświadczeniu *Ashmore* i współpr. oraz *Bertheta* hamowały fosfatazy wątrobowe, wpłynąć mogły na przebieg krzywych. Doświadczenia zostały przeprowadzone na królikach.

METODYKA

Do doświadczeń użyto 20 królików wagi 2000—3000 g. Przed przystąpieniem do badań oznaczano wszystkim zwierzętom poziom cukru we krwi celem wyłączenia zwierząt z wartościami odbiegającymi od normy. Króliki podzielono na 4 grupy po 5 sztuk. Na wstępie wykonano u 2 grup królików kontrolne krzywe poziomu cukru we krwi po iniekcji adrenaliny i glukagonu, nim zwierzęta zaczęły otrzymywać BZ 55 wzgl. D 860. (Średnie z tych krzywych przedstawione są na wykresach linią kreskowaną). Po tygodniowej przerwie podawano 2 grupom królików przez 6 dni codziennie za pomocą sondy żołądkowej 0,5 g/kg wagi prep. D 860 (*Rastinon* Hoechst), a pozostałym grupom BZ 55 (*Nadisan* Boehringer) w tej samej dawce. Szóstego dnia zwierzęta pozostawały 12 godzin przed iniekcją środka hiperglikemizującego bez pokarmu. Ostatnią dawkę D 860 lub BZ 55 podawano 3 godziny przed wstrzyknięciem adrenaliny lub glukagonu. Adrenalinę (ZZPF) podawano domięśniowo, glukagon (*Lilly Research Lab.*) dożylnie.

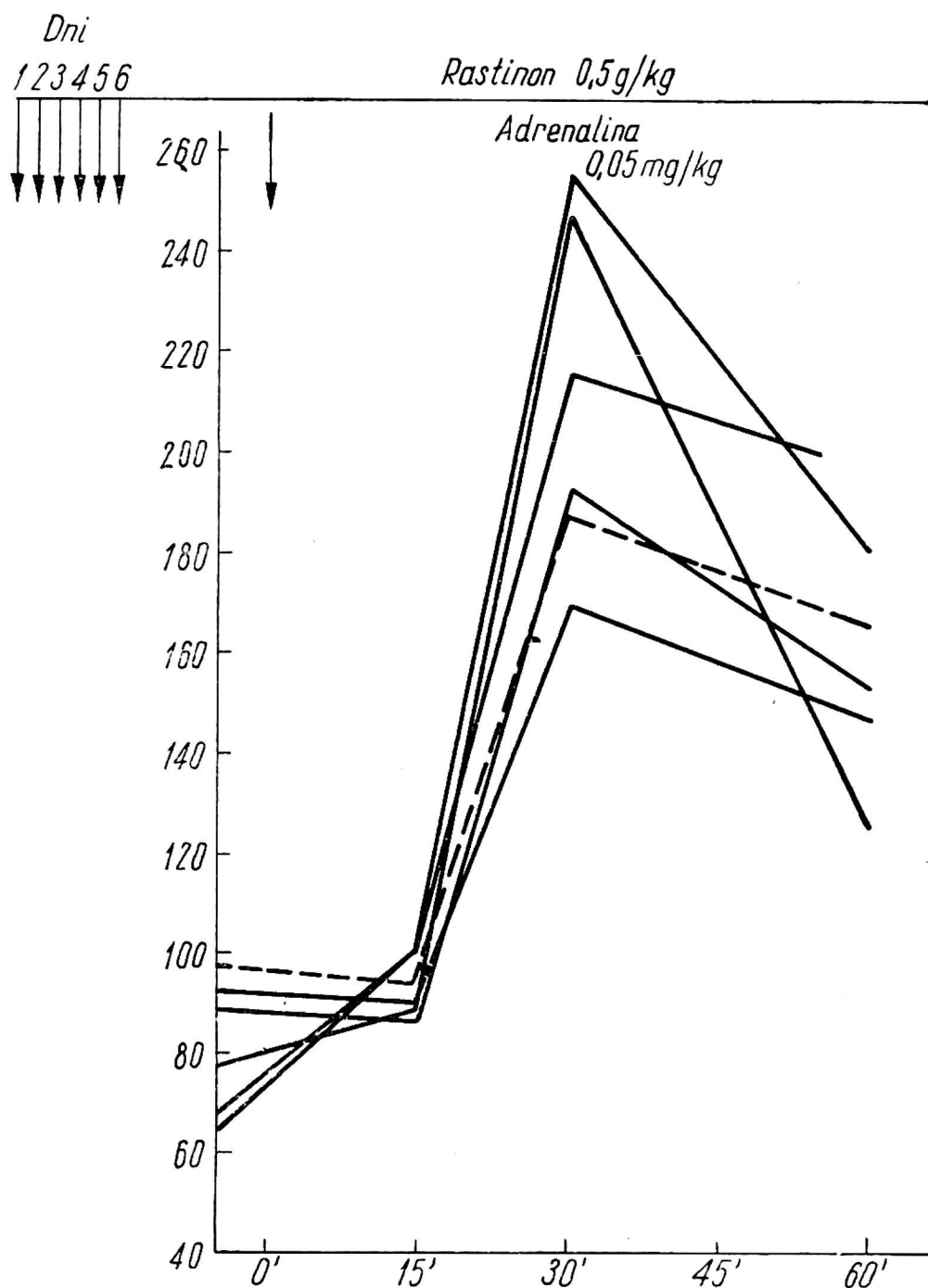
Krew do oznaczeń pobierano z żyły brzeżnej ucha jeden raz przed podaniem adrenaliny wzgl. glukagonu oraz 3-krotnie po iniekcji. Poziom cukru we krwi oznaczano metodą *Hagedorna-Jensena*.

WYNIKI

Doświadczenie 1. 5-ciu królikom, które w ciągu ostatnich 6 dni otrzymały łącznie 3,0 g/kg wagi D 860 wstrzyknięto 0,05 mg/kg wagi adrenaliny domięśniowo. Wynik doświadczenia ilustruje wykres (ryc. 1). Linią ciągłą przedstawiono wyniki uzyskane u królików otrzymujących *Rastinon*, linią przerywaną średnią z 5 oznaczeń kontrolnych (przed podawaniem *Rastinonu*). Jak z wykresu wynika, hiperglikemia u królików otrzy-

mujących Rastinon była równie silnie wyrażona, jak u zwierząt, którym nie podano tego środka.

Doświadczenie 2. 5-ciu królikom przygotowanym jak w poprzednim doświadczeniu podawaniem D 860 wstrzyknięto dożylnie glukagon w ilości 20 γ /kg wagi ciała. Wynik doświadczenia ilustruje wykres (ryc. 2), na którym linia kreskowana przedstawia znów średnią z oznaczeń kon-

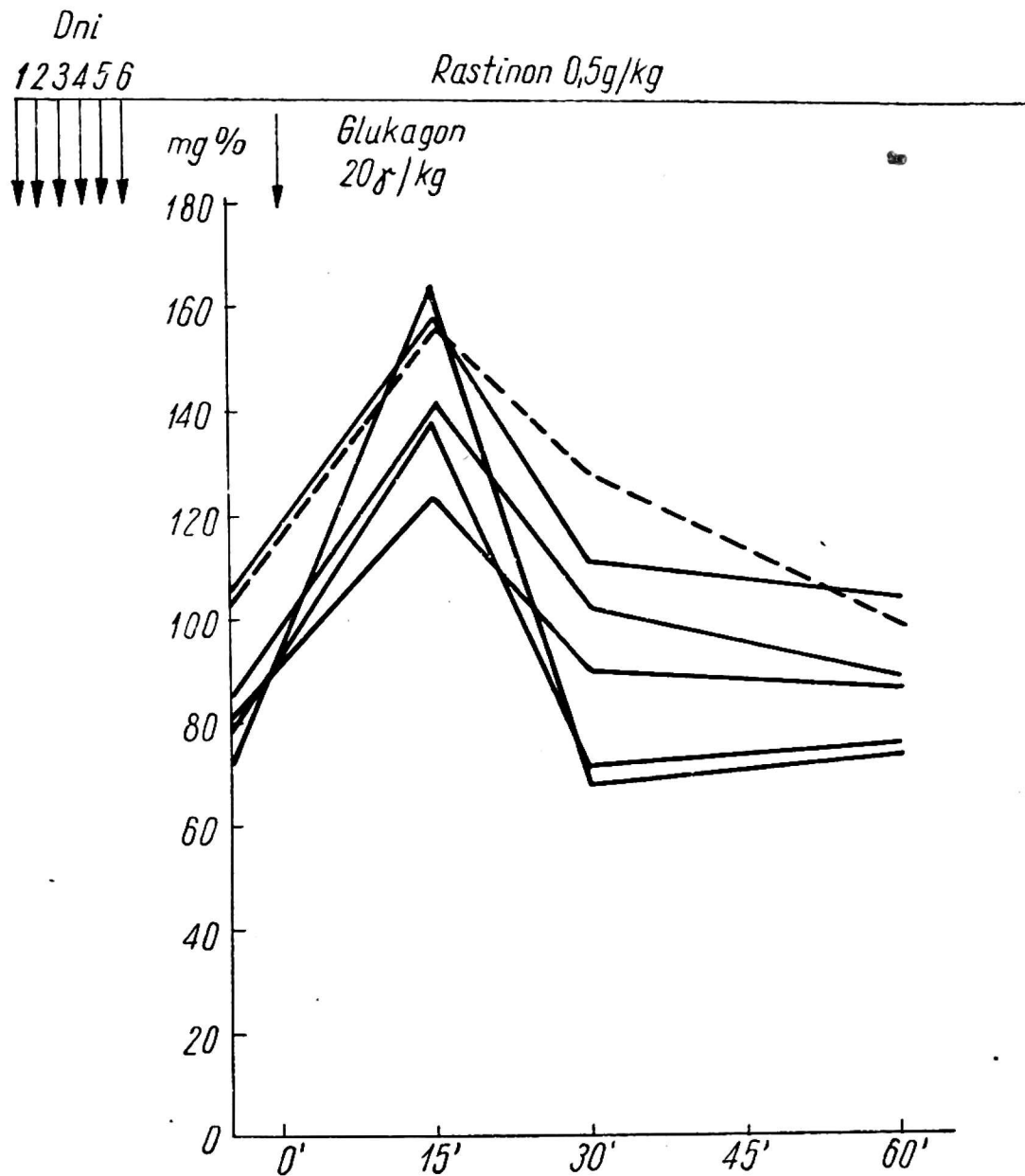


Ryc. 1

trolnych. Okazało się, że hiperglikemia występuje w każdym przypadku. Jest ona niższa od średniej kontrolnej, co prawdopodobnie zależy od niższego poziomu wyjściowego.

Doświadczenie 3. Dalszym 5-ciu królikom, które w ostatnich 6 dniach otrzymały łącznie 3,0 g/kg wagi prep. BZ 55 (Nadisan Boehringer) wstrzyknięto domięśniowo adrenalinę w dawce 0,05 mg/kg wagi. Jak wynika z wykresu (ryc. 3) podawanie sulfonamidu nie zapobiegało wysokiej zwykle poziomu cukru we krwi.

Doświadczenie 4. Wykres (ryc. 4) przedstawia przebieg krzywej poziomu cukru we krwi po iniekcji dożylniej glukagonu u grupy królików otrzymujących BZ 55. Wartości bezwzględne były u 4 królików niższe od średniej kontrolnej. Wzrost poziomu cukru we krwi w procentach jednak był nawet wyższy (49—80% wobec 36—75% w badaniach kontrolnych), ponieważ poziomy wyjściowe były niższe.

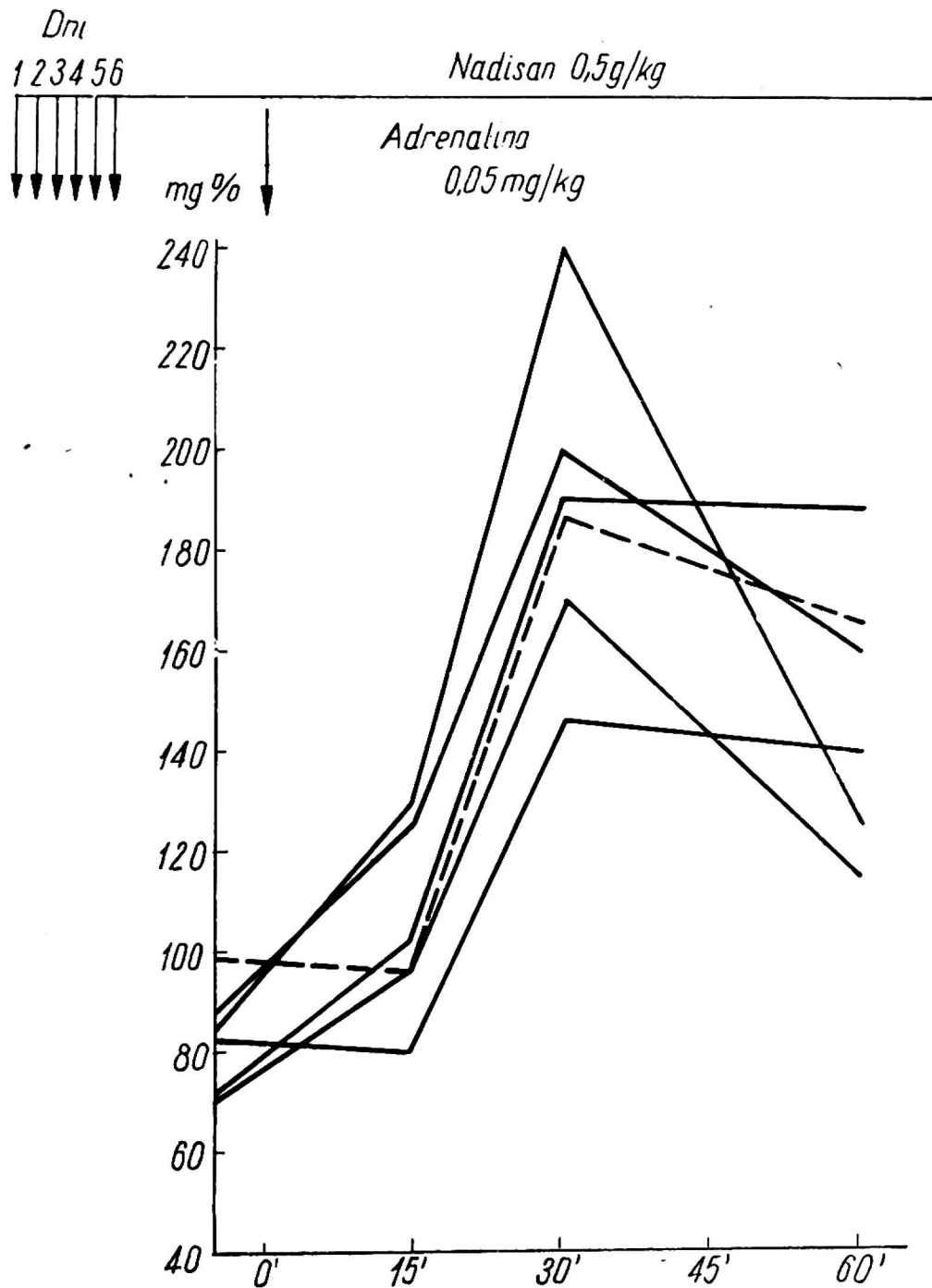


Ryc. 2

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Wyżej przedstawione wyniki rzucają światło na wspomniane na wstępie różne teorie dotyczące mechanizmu działania pochodnych sulfonylowych mocznika. Z licznych badań wiadomo, że zasadniczym elementem w pośredniej przemianie materii są zaczniny katalizujące tak procesy anaboliczne jak kataboliczne. Działanie hormonów natomiast polega na aktywowaniu fermentów lub ich hamowaniu. Podobny mechanizm farmakodynamiczny przyjmują niektórzy autorzy dla preparatów sulfonylomocznika, stosowanych w doustnej terapii cukrzycy. Możliwe byłyby 2 sposoby działania tych środków na zaczniny biorące udział w przemianie węglowodano-

wej: 1) hamowanie rozpadu glikogenu wątrobowego, 2) przyspieszenie zużycia glukozy na obwodzie. Na podstawie moich doświadczeń nie wydaje się, ażeby BZ 55 lub D 860 hamowały glikogenolizę wątrobową, ponieważ mimo podania bardzo dużych dawek tych preparatów hormony aktywujące uwalnianie glukozy tj. adrenalina i glukagon wywołują typową reakcję



Ryc. 3

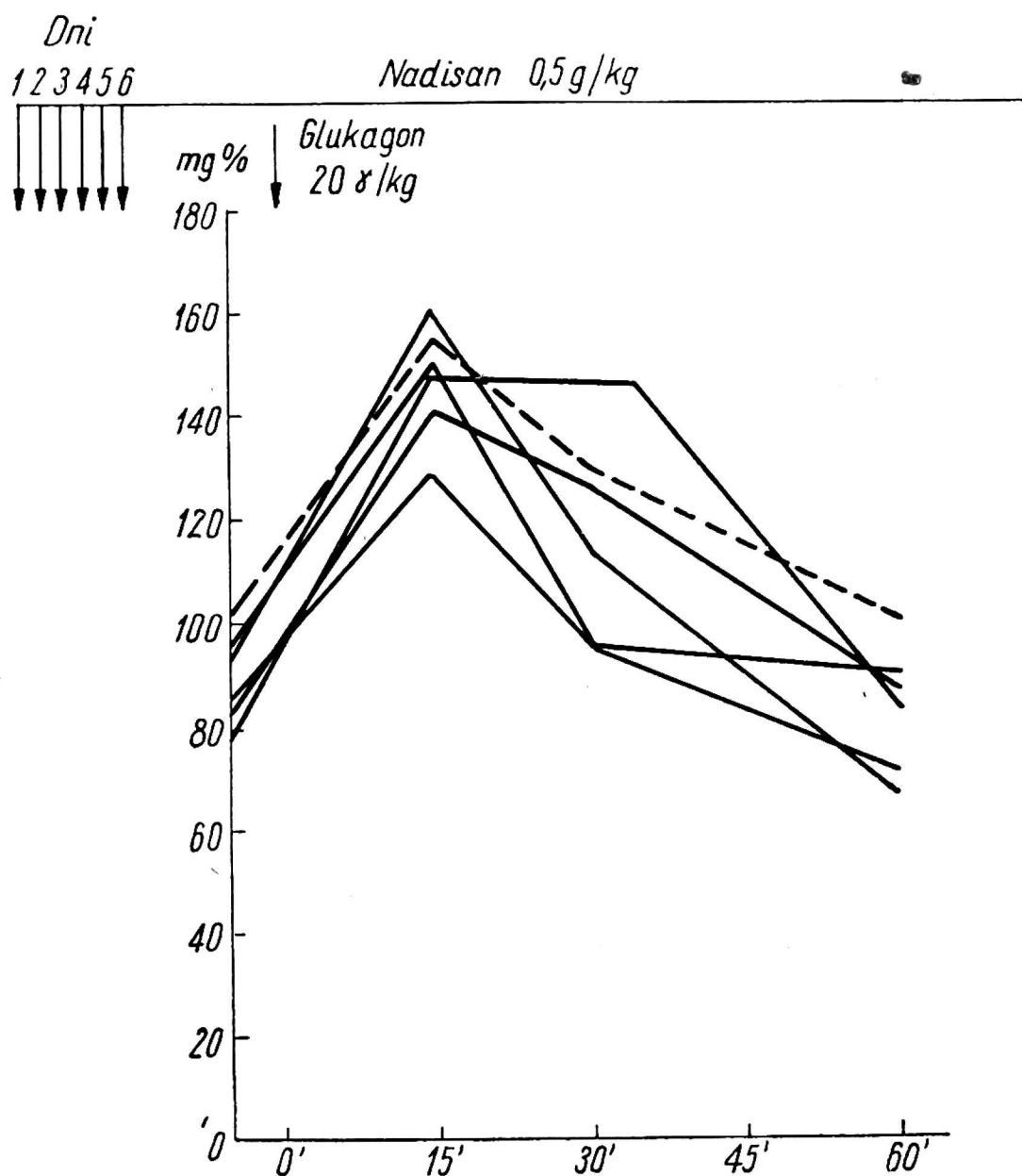
hiperglikemiczną, nie mniejszą procentowo, aniżeli w badaniach kontrolnych. Wyniki te zgodne są ze spostrzeżeniami Stöttera i współprac., dotyczącymi wpływu prep. D 860 na krzywe glikemiczne po adrenalinie i glukagonie u ludzi, a częściowo także z badaniami Bertheta, który dopiero przy bardzo dużych, toksycznych dawkach stwierdził hamowanie glikogenolizy *in vitro*.

Dlatego wydaje się, że sposób działania tych preparatów musi być inny, w każdym razie wpływ na układ enzymatyczny nie jest decydujący.

Praca niniejsza nie dostarczyła materiału do dyskusji z tezą Mirsky'ego o hamującym działaniu prep. sulfonylowych na insulinazę wątrobową.

Twierdzenie Mirsky'ego straciło zresztą w międzyczasie na wartości przez badania Vaughana (24) oraz Levine i Duncana.

W działaniu pochodnych sulfonylowych mocznika nie można także dopatrzeć się podobieństwa z działaniem insuliny. W analogicznych doświadczeniach z insuliną [A. i L. Chodera (9)] wykazano, że ażeby skutecznie przeciwdziałać hipoglikemii poinulinowej trzeba było dużych dawek adrenaliny (0,2 mg/kg wagi) powtarzanych kilkakrotnie. U zwierząt, które otrzymały 3 j./kg wagi insuliny, dawka 0,05 mg/kg adrenaliny nie zapo-



Ryc. 4

biegała bardzo znacznemu obniżeniu cukru we krwi z wystąpieniem drgań hipoglikemicznych. Efekt działania insuliny jest dość ściśle zależny od dawki, o ile pozostałe warunki pozostają bez zmian. Nie wydaje się, ażeby proporcjonalność taka zachodziła także dla prep. BZ 55 i D 860 (Hoff, Benmussa i Nahum, Achelis i Hardebeck i inni). Również w moich badaniach po podaniu tych preparatów obniżenie poziomu cukru we krwi (wartości wyjściowe) nie było większe, aniżeli osiągnęte przez innych autorów przy znacznie mniejszych dawkach.

W doświadczeniach moich stosowałem bardzo duże dawki BZ 55 i D 860, łącznie w ciągu 6 dni 3,0 g/kg wagi. Rozdzielenie tej dawki na kilka dni

miało na celu uniknięcie ostrego zatrucia, przy którym, jak wiadomo, zwierzęta giną nie wskutek hipoglikemii a wskutek uszkodzenia innych narządów. Działanie tych mniejszych dawek sumuje się, gdyż przy podaniu *per os* pochodne sulfonylowe mocznika wydalają się wolno, jak wynika między innymi z badań *Maciejewskiej* i współpr. (16).

Wyniki badań histologicznych, o których wspominałem na wstępie potwierdzają w pewnym sensie tezę, że główny punkt zaczepienia w działaniu sulfonylowych pochodnych mocznika nie leży w systemie fermentów. Badań tych bliżej nie omawiam ze względu na zakres tematu pracy.

WNIOSKI

1. Prep. BZ 55 i D 860 nawet w dużych dawkach nie zapobiegają zwykle poziomemu cukru we krwi po adrenalinie i glukagonie.

2. Preparaty te u zwierząt zdrowych (królików) nie wywołują ciężkich hipoglikemii.

3. System fermentów bezpośrednio czynnych w procesie glikogenolizy nie jest głównym punktem uchwytu sulfonylowych pochodnych mocznika.

A. Х о д е р а

КРИВАЯ УРОВНЯ САХАРА В КРОВИ ПОСЛЕ АДРЕНАЛИНА И ГЛЮКАГОНА У КРОЛИКОВ ПОЛУЧАЮЩИХ BZ 55 И D 860

С о д е р ж а н и е

После короткого обзора библиографии механизма действия противдиабетных средств BZ D 860 применяемых *per os*, автор представляет результаты собственных опытов, проведенных с этими препаратами. Обнаружено, что очень большие дозы препаратов Надисана (Nadisan) и Растинона (Rastinon) не предохраняли перед гипергликемией после адреналина и глюкагона. Отсюда заключение, что не система ферментов активных в токе процесса гликогенолиза является основным полем действия сульфониловых производных мочевины

A. Chodera

THE BEHAVIOUR OF THE CURVE OF THE SUGAR LEVEL IN BLOOD AFTER ADRENALIN AND GLUCAGON ADMINISTRATION IN RABBITS

S u m m a r y

After a short review of literature concerning the mechanism of action of oral anti-diabetic agents — BZ 55 and D 860 — the author has presented the results of his own experiments on the said preparations. The investigations have shown that large doses of Nadisan and Rastinon did not prevent hyperglycemia after adrenalin and glucagon administration. Thus the conclusion that the system of active ferments in the process of glycogenolysis is not the main point of action of the sulphonyl derivatives of urea.

PIŚMIENICTWO

1. *Achelis J. D., Hardebeck K.*: Dtsch. med. Wschr., 1955, 80, 1452. — 2. *Ashmore J., Cahill G. F., Hastings A. B.*: Inhibition of glucoso-6-phosphatase by hypoglycemic sulfonylurease. *Metabolism*, 1956, 5, 774. — 3. *Bänder A.* i współpr.: Dtsch. Med. Wschr., 1956, 81, 823, 887. — 4. *Bänder A., Häussler A., Scholz J.*: Dtsch. Med. Wschr., 1957, 82, 1557. — 5. *Benmussa S., Nahum A.*: La Presse Méd., 1957, 65, 469. — 6. *Berthet J., Sutherland E. W., Makman M. H.*: *Metabolism*, 1956 — cyt. wg Hoffa (13). — 7. *Bertram F., Bendfeldt E., Otto H.*: Dtsch. Med. Wschr., 1955, 80, 1455. — 8. *Bertram F., Bendfeldt E., Otto H.*: Dtsch. Med. Wschr., 1956, 81, 274. — 9. *Chodera A. i L.*: *Acta Phys. Pol.*, 1956, VII, 449. — 10. *Elrick St., Staub A.*: Glukagon. Dtsch. Med. Wschr., 1956, 81, 2106.

11. *Ferner H., Runge W.*: Dtsch. Med. Wschr., 1956, 81, 331. — 12. *Guzek J., Rembiesa R.*: *Przegl. Lek.*, 1957, XIII, 205. — 13. *Hoff F.*: *Triangle*, 1958, III, 135. — 14. *Holt C. i L. v., Kröner B., Kühnau J.*: *Arch. exper. Pathol. Pharmak.*, 1955, 224, 66, 78. — 15. *Holt C. i L. v., Kracht J., Kröner B.*: *Sch. Med. Wschr.*, 1956, 33, 1123. — 16. *Horn-Maciejewska M., Bławacka M., Roth Z.*: *Pol. Tyg. Lek.*, 1958, XIII, 282. — 17. *Loubatières A.*: *La Presse Méd.*, 1955, 63, 1701. — 18. *Mirski J. A., Perisutti G., Diengott D.*: *Metabolism*, 1956 — cyt. wg Guzka i Rembiesy. — 19. *Mohnike J., Knitsch W.*: Dtsch. Med. Wschr., 1957, 82, 243. — 20. *Peters G.*: Dtsch. Med. Wschr., 1957, 82, 243.

21. *Pfeiffer E. F., Schröfling K., Steigerwald H., Treser G., Otto M.*: Dtsch. Med. Wschr., 1957, 82, 1528. — 22. *Stötter C., Mohnike C., Creutzfeldt W., Seus R., Schlagintweit St., Ulrich H.*: Dsch. Med. Wschr., 1956, 82, 835. — 23. *Stowers J. M., Mahler R. F., Hunter R. B.*: *Lancet*, 1958, 7015, 278. — 24. *Vaughan M.*: *Science*, 1956 — cyt. wg Stowersa (23).

Otrzymano dnia 5. V. 1958 r.