



ACCION DEL DIETILESTILBESTROL SOBRE LAS DIABETES PANCREATICA E HIPOFISARIA DEL SAPO

B. A. HOUSSAY, A. B. HOUSSAY y P. MAZZOCCO

El dietilestilbestrol produce efectos manifiestos sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, en algunas especies animales. Así aumenta el glucógeno hepático de la rata normal o tiropriva (Janes y Nelson, 1940; Janes, 1943-46). En cambio, su inyección repetida produce acción diabética en: a) la rata parcialmente pancreatectomizada o la rata normal sometida a alimentación forzada (Ingle, 1943); b) la rata parcialmente pancreatopriva, sin suprarrenales y mantenida con dosis subdiabetogénicas de hormonas córticoadrenales (Ingle, 1943); c) provoca o intensifica la glucosuria de las ratas suprarrenohipofisoprivas con pancreatectomía parcial, mantenidas con dosis subdiabetogénicas de anterohipofisis y hormonas córticoadrenales (Ingle, 1943).

PARTE EXPERIMENTAL

Plan. — Este trabajo estudia la acción del dietilestilbestrol sobre la glucemia y el glucógeno de sapos: a) normales; b) hipofisoprivos; c) pancreatoprivos; d) hipofisoprivos-pancreatoprivos; e) hipofisoprivos pancreatoprivos inyectados con *pars distalis* de la hipófisis.

Técnicas. — La extirpación de la *pars distalis* de la hipófisis (equivalente al lóbulo anterior de los mamíferos) se hizo por vía bucal. La pancreatectomía total se hizo con anestesia etérea. El dietilestilbestrol (dipropionato en el experimento 5) fué inyectado subcutáneamente en la parte pósteroinferior del dorso, en suspen-

sión en 1 cc de solución de cloruro de sodio al 7 % . La ántero-hipófisis se inyectó por la misma vía, pero del otro lado del dorso. Las operaciones e inyecciones se hicieron salvo indicación contraria, 24 horas antes de determinar la glucemia en sangre del corazón.

Todos los resultados numéricos son términos medios de 12 a 15 sapos por lote. Se indica la desviación cuadrática media. Se calculó el valor de la diferencia de los términos medios aplicando

la fórmula $\frac{m_1 + m_2}{\sqrt{(\epsilon_1)^2 + (\epsilon_2)^2}}$ siendo el error probable de la media

$$\text{o error standard } \epsilon = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n(n-1)}}$$

RESULTADOS

La inyección de dietilestilbestrol disminuyó siempre (en 5 experimentos) el ascenso glucémico provocado por la pancreatectomía (tabla 1). La diferencia fué en general estadísticamente significativa. Sin embargo, el estilbestrol no impidió la acción diabética de la *pars distalis* de la hipófisis (experimento 4, tabla 1).

Tampoco modificó apreciablemente la diabetes atenuada de los hipofiso-pancreatoprivos o de los testigos o de los hipofisoprivos. En los dos primeros casos hubo descensos escasos y estadísticamente no significativos. En estos tres casos las glucemias eran bajas.

Las variaciones de glucógeno no fueron constantes. El estilbestrol aumentó ligeramente el glucógeno del hígado de los pancreatoprivos, en el cuarto y octavo experimento, pero lo disminuyó netamente en el quinto (tabla 2).

La *pars distalis* de la hipófisis de sapos inyectados con dietil-estilbestrol (48 horas antes 5 mg) tuvo la misma acción que la *pars distalis* de la hipófisis de los testigos no inyectados (tabla 3).

DISCUSION

La acción más típica del estilbestrol fué la disminución del ascenso glucémico provocado por la pancreatectomía. Esto se observó aún en un caso en que el glucógeno hepático disminuyó.

TABLA 1

Acción del dipropionato de dietilestilbestrol sobre la glucemia de Bufo arenarum Hensel normales o diabéticos. Términos medios de lotes de 15 sapos y su desviación cuadrática media. Operaciones e inyecciones 24 horas antes

	Exper. 1	Exper. 3	Exper. 4	Exper. 5	Exper. 8
1. Pancreatoprivos	0.79 ± 0.34	1.40 ± 0.41	1.00 ± 0.29	1.47 ± 0.32	1.12 ± 0.25
2. Pancreatoprivos con estilbestrol	0.67 ± 0.13	0.74 ± 0.17 (+) Dif. 3.10	0.88 ± 0.35	1.09 ± 0.36 Dif. 2.99	1.00 ± 0.22
3. Hipofisoprivos	0.52 ± 0.13	0.54 ± 0.37	0.42 ± 0.19	0.57 ± 0.25	—
4. Hipofisoprivo-pancreatoprivo c/ estilbestrol	0.55 ± 0.13	0.59 ± 0.08	0.49 ± 0.16	0.42 ± 0.9 Dif. 1.7	—
5. Hipofisoprivo-pancreatoprivo c/ pars dist. hipóf.	—	—	1.25 ± 0.34	—	—
6. Hipofisoprivo-pancreatoprivo c/ pars dist. hipóf. y con estilbestrol	—	—	1.21 ± 0.47	—	—
7. Testigos	0.38 ± 0.09	0.41 ± 0.09	—	—	0.35 ± 0.07
8. Testigos con estilbestrol	0.31 ± 0.08	0.36 ± 0.07	—	—	0.23 ± 0.06
9. Hipofisoprivos	—	0.48 ± 0.19	—	—	—
10. Hipofisoprivos c/ estilbestrol	—	0.41 ± 0.09	—	—	—
Dosis de estilbestrol mg	1	10	5	10	5
Dosis de pars distalis de hipófisis de sapo seca mg	—	—	1.5	—	—

TABLA 2

Acción del dietilestilbestrol (5 mg) sobre la glucemia y el glucógeno hepático y muscular de sapos pancreatoprivos, con o sin pars distalis de hipófisis (1.5 mg). Operación e inyección 24 horas antes

	Experimento 4 - 12 de Marzo			Experimento 5 - 26 de Marzo			Experimento 8 - 12 de Abril		
	Glucemia g %	Glucóg. hepático g %	Glucóg. muscular g %	Glucemia g %	Glucóg. hepático g %	Glucóg. muscular g %	Glucemia g %	Glucóg. hepático g %	Glucóg. muscular g %
1. Pancreatoprivo	1.00 ±0.29	5.05	0.97	1.47 ±0.32	10.38	0.92	1.12 ±0.25	7.13	0.98
2. Pancreatoprivo inyecc. estilbestrol	0.88 ±0.35	5.93	1.01	1.09 ±0.36	8.49	0.89	1.00 ±0.22	7.69	0.92
3. Hipofisoprivo-pancrea- toprivo	0.42 ±0.19	4.82	0.64	0.57 ±0.25	12.88	0.91			
4. Hipofisoprivo-pancrea- toprivo, inyecc. estil- bestrol	0.49 ±0.16	5.74	0.85	0.42 ±0.19	5.84	0.78			
5. Hipofisoprivo-pancrea- toprivo, iny. <i>pars dista-</i> <i>lis</i> hipófisis	1.25 ±0.34	3.15	0.79			Testigo	0.35 ±0.07	6.02	0.83
6. Hipofisoprivo-pancrea- toprivo, iny. <i>pars dista-</i> <i>lis</i> hipófisis iny. estil- bestrol	1.21 ±0.47	3.24	0.62			Testigo estilbestrol	0.23 ±0.06	5.28	0.78

TABLA 3

Acción diabética de la pars distalis de la hipófisis de sapos Bufo arenarum Hensel inyectados 48 horas antes, bajo la piel con 5 mg de dipropionato de dietilestilbestrol. Términos medios de lotes de 15 sapos. Glucem. g%

	<i>Exper. 6</i>	<i>Exper. 7</i>
1. Hipofisoprivo-pancreatoprivos	0.71	0.47
2. Hipofisoprivo-pancreatoprivo con 1.5 mg <i>pars distalis</i> seca de hipófisis de sapo normal	1.51	1.42
3. Hipofisoprivo-pancreatoprivo con 1.5 mg <i>pars distalis</i> seca de hipófisis de sapo iny. con estilbestrol	1.43	1.47

No es fácil explicar su causa, pues no se conoce el consumo de glucosa durante el experimento. Tampoco se conoce la cantidad de dietilestilbestrol que realmente se ha disuelto y absorbido, puesto que a las 24 horas de inyectarlo se hallaba esta substancia bajo la piel, al practicar las autopsias.

CONCLUSION

El dietilestilbestrol disminuyó el ascenso glucémico provocado por la pancreatectomía en el sapo. No modificó la acción diabética de la hipófisis.

BIBLIOGRAFIA

Janes R. G.: Federation Proc., 1943, 2, 24; Amer. J. Physiol., 1946, 145, 411. — *Janes R. G.* y *Nelson W. O.*: Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1940, 43, 340. — *Ingle D. J.*: Endocrinology, 1941, 29, 838. — *Ingle D. J.*: Amer. J. Physiol., 1943, 138, 577. — *Ingle D. J.*: 1943, 33, 181.