

Another group of hamsters was injected with 2 U/100 g of insulin and sacrificed 3 h later. The glycaemia was similar to that produced by 4 U/100 g. In this experiment the adrenaline content of the adrenal gland was reduced, but the noradrenaline content did not vary (Table I).

(b) Experiments at 26°C: The hypoglycaemic response to insulin (4 U/100 g) in two groups of hamsters, was comparable to that observed in foregoing experiments performed at 19°C, but no shock or seizures were produced. The adrenaline and noradrenaline content in the adrenal glands or in plasma were not modified 3 or 5 h after the insulin injection (Table II). The noradrenaline concentration in the adrenals of the control groups studied at 26°C was higher than in the groups studied at 19°C (see Table I). A reduction of adrenaline in the adrenal gland was produced with the injection of 8 U/100 g of insulin. In this group, shock and seizures were observed.

To summarize the results obtained in our experiments, one may postulate that the increased adrenal medullary secretion during insulin hypoglycaemia in hamsters, is a temperature-dependent response. A reduction of the en-

vironmental temperature permits a greater catecholamine secretion with lower doses of insulin. The hypoglycaemic response to insulin, however, was similar in the animals studied at 19°C or at 26°C.

Résumé. Pendant l'hypoglycémie insulinaire (4 U/100 g), le hamster maintenu à 19°C présente une augmentation de l'adrénaline et de la noradrénaline plasmatiques, ainsi qu'une réduction de ces deux catécholamines dans les surrénales. Maintenu à 26°C, l'hypoglycémie se produit aussi bien avec 4 U/100 g d'insuline mais il n'y a pas de changements de l'adrénaline et noradrénaline du plasma et des surrénales. Pour obtenir des modifications, il est nécessaire d'augmenter la dose d'insuline à 8 U/100 g. En conclusion, la température extérieure a une influence marquée sur la réponse médullo-surrénale de l'hypoglycémie insulinaire.

A. O. DONOSO and ANA MARÍA BISCARDI

*Instituto de Biología y Medicina Experimental,
Obligado 2490, Buenos Aires (Argentina), June 16, 1964.*

Azione diabetogena dei derivati benzotiodiazinici nel gatto

L'azione diabetogena che i benzotiodiazinici ed in particolare il diazossido hanno manifestato in clinica¹ non si è potuta sinora dimostrare sperimentalmente; noi stessi, in più di 80 ratti trattati per 20 giorni *pro die* con 200 mg/kg di diazossido assieme a 0,5 mg/kg di clorometiazide, non eravamo riusciti ad ottenere variazioni della glicemia e dell'amilasi. Si è quindi ricercata l'azione diabetogena dei benzotiodiazinici nel gatto (in totale 44 animali), una specie che non risultava essersi impiegata per queste prove. I primi due gatti, trattati s.c. *pro die* con 20 mg/kg di diazossido e 0,3 mg/kg di clorometiazide, manifestarono dopo 1-2 ore vomito e anoressia e morirono dopo 3-4 giorni senza presentare all'autopsia segni particolari. Altri 2 gatti, iniettati s.c. *pro die* con 0,3 mg/kg di clorometiazide assieme a dosi di diazossido di 2 mg/kg nei primi 5 giorni e quindi di 4 mg/kg, 6 mg/kg, sino a 10 mg/kg, manifestarono dopo 11 giorni di trattamento un aumento del glucosio ematico (test della glucosio-ossidasi) del 205% rispetto ai valori iniziali. Le prove successive vennero condotte secondo lo schema che si riporta qui di seguito assieme ai valori glicemici medi di ogni gruppo, prima e dopo 12-15 giorni di trattamento. (1) Gatti di controllo, non trattati (n. 10): glicemia da 98,3 a 97,9 mg%; aumento = 0%. (2) Gatti trattati con 0,3-0,5 mg/kg *pro die* di clorometiazide (n. 8): glicemia da 99,25 a 131,5 mg%; aumento = $32,5 \pm 9,04\%$. (3) Gatti trattati con 4-10 mg/kg *pro die* di diazossido (n. 10): glicemia da 92,7 a 123,4 mg%; aumento = $32,7 \pm 17,6\%$. (4) Gatti trattati con clorometiazide + diazossido sec. le dosi riportate (n. 11 animali); glicemia da 98,82 a 216,73 mg%; aumento = $219,32 \pm 28,4\%$. Durante le prove morirono 5 gatti, 3 del gruppo trattato col solo diazossido e 2 del gruppo trattato con diazossido + clorometiazide.

Conclusioni. Nel gatto si è ottenuta la dimostrazione sperimentale di quell'azione iperglicemica che il diazossido

ed i benzotiodiazinici diuretici hanno manifestato nelle prove cliniche. Anche nel gatto, così come sembra per l'uomo², l'associazione del diazossido con un benzotiodiazinico diuretico manifesta un effetto iperglicemico assai più intenso di quello indotto dai due derivati separatamente. È presumibile che per analogia con quanto accertato nella specie umana³, questa azione iperglicemica nel gatto sia la conseguenza di un effetto inibitore diretto sulle cellule pancreatiche. Il fatto che nel gatto il diazossido manifesta una tossicità assai più elevata di quella che si ha nel topo e nel ratto ($LD_{50} = 320$ e 530 mg/kg rispettivamente sec. ³ e ⁴) costituisce una conferma della opportunità che gli esami di tossicità vengano condotti comparativamente in diversi animali; nel caso in esame, il riscontro di un così rilevante divario di tossicità fra roditori e gatto avrebbe probabilmente indotto a dubitare sin dall'inizio dell'innoquità del diazossido per la specie umana.

Summary. Diaxoxide and chlormethiazide produced an evident hyperglycemia in cats and the two compounds together caused a much more marked effect. In cats, diaxoxide showed a specific toxicity, much higher than that in mice and rats (ratio about 1/100).

G. M. CARMINATI

Laboratori di Farmacologia della Società Italiana Prodotti Schering, Milano (Italia), il 28 maggio 1964.

- ¹ N. SAMAN, C. T. DOLLERY e R. FRASER, *Lancet* 1963 ii, 1244.
- ² C. T. DOLLERY, B. L. PENTECOST e N. A. SAMAN, *Lancet* 1962 i, 735.
- ³ A. A. RUBIN, F. E. ROTH, R. M. TAYLOR e H. ROSENKILDE, *J. Pharmacol. exp. Therap.* 136, 344 (1962).
- ⁴ G. M. CARMINATI, *Arch. int. Pharmacodyn. Therap.* 143, 446 (1963).