

Dietilditiocarbamato sódico: acciones hipoglucemiante y antioxidante

Sodium Diethyldithiocarbamate: hipoglycemic and antioxidant actions

CABO-CIRES M. P. *; JIMÉNEZ-MARTÍN, J. *; ZARZUELO, A. *; CROVETTO, G. ** y GÓMEZ-RODRÍGUEZ, M. I. **

* Departamento de Farmacología, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Campus Universitario de Cartuja. 18071 Granada. España.

** Departamento de Química Física, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.

RESUMEN

Los dietilditiocarbamatos vienen siendo objeto de estudio en numerosos campos de la industria e investigación. Se ha iniciado el estudio del dietilditiocarbamato sódico desde los puntos de vista de su actividad antioxidante e hipoglucemiante. Dicho carbamato, administrado a ratas (800 mg/kg V.O.) provocó descensos en los niveles de glucosa en sangre. *In vitro*, su actividad antioxidante se halló dentro del rango del ácido ascórbico.

Palabras clave: Dietilditiocarbamato. Antioxidante. Hipoglucemiante.

ABSTRACT

The diethyldithiocarbamates have been studied in several industries and investigation fields. We have initiated the study of Sodium diethyldithiocarbamate from antioxidant and hipoglycemic view points. This carbamato decreased glucose levels in rats (800 mg/kg per os). The antioxidant activity, *in vitro*, showed similar as whith ascórbic acid.

Key words: Diethyldithiocarbamate. Antioxidant. Hipoglycemic.

Recibido: 4-9-1995.

Aceptado: 30-9-1995.

BIBLID [0004-2927(1996) 37:1; 69-72]

INTRODUCCIÓN

Los ditiocarbamatos son compuestos muy activos desde el punto de vista farmacológico, presentando acción antifúngica (1), antimicrobiana (2), antiviral (3), antineoplásica (4), inmunosupresora (5), antioxidante (6) y antidiabética (7).

En el curso de investigaciones realizadas en el Departamento de Química Física de la Facultad de Farmacia de Granada, se llegó a la obtención y caracterización de numerosos ditiocarbamatos.

En el presente trabajo, se ponen de manifiesto las acciones antioxidante hipoglucemiante del dietilditiocarbamato sódico, trabajos posteriores permitirán establecer la relación estructura química/actividad farmacológica.

METODOLOGÍA

Actividad antioxidante

Siguiendo el método descrito por Lamaison (8) se ha probado la actividad antioxidante de las muestras frente a un radical libre, el DPPH (1,1- difenil - picrilhidrazilo). Este radical libre ofrece la ventaja de que sus disoluciones metanólicas presentan un color violeta intenso que va desapareciendo con consecuencia de su reducción. La absorbancia se puede controlar a lo largo del proceso por medidas a 517 nm.

La actividad de la muestra se expresa como concentración eficaz 50, CE50.

Los resultados se han obtenido por aplicación de la recta de regresión lineal a los datos correspondientes a disminuciones de absorbancia en el rango 10-80%. Para la interpretación de los resultados se considera como patrón reductor al *ácido ascórbico*.

Las sustancias ensayadas han sido disueltas en etanol al 50% V/V.

Acción hipoglucemiante

* ANIMALES

Ratas hembra "Wistar" de 160 ± 10 gr de peso

* MUESTRAS

Dietilditiocarbamato sódico diluido en agua destilada

* DOSIS

—Lote tratado: 800 mg/Kg de peso

—Lote testigo: Agua destilada

* ADMINISTRACIÓN

Oral mediante sonda esofágica (1 ml)

* TÉCNICA

Se ha seguido el método de la glucosa-oxidasa (9) realizándose las medidas en un glucosímetro monocanal Beckman Glucose Analyzer 2.

Las lecturas se llevan a cabo, previa determinación de los valores basales a la 1.^a, 2.^a y 3.^a hora después del tratamiento.

En el presente trabajo, se ponen de manifiesto las acciones antioxidante e hipoglucemiante del dietilditiocarbamato sódico, trabajos posteriores permitirán establecer la relación estructura química/actividad farmacológica.

METODOLOGÍA

Actividad antioxidante

Siguiendo el método descrito por Lamaison (8) se ha probado la actividad antioxidante de las muestras frente a un radical libre, el DPPH (1,1- difenil -2-picrilhidrazilo). Este radical libre ofrece la ventaja de que sus disoluciones metanólicas presentan un color violeta intenso que va desapareciendo como consecuencia de su reducción. La absorbancia se puede controlar a lo largo del proceso por medidas a 517 nm.

La actividad de la muestra se expresa como concentración eficaz 50, CE50.

Los resultados se han obtenido por aplicación de la recta de regresión lineal a los datos correspondientes a disminuciones de absorbancia en el rango 10-80%. Para la interpretación de los resultados se considera como patrón reductor al *ácido ascórbico*.

Las sustancias ensayadas han sido disueltas en etanol al 50% V/V.

Acción hipoglucemiante

* ANIMALES

Ratas hembra "Wistar" de 160 ± 10 gr de peso

* MUESTRAS

Dietilditiocarbamato sódico diluido en agua destilada

* DOSIS

—Lote tratado: 800 mg/Kg de peso

—Lote testigo: Agua destilada

* ADMINISTRACIÓN

Oral mediante sonda esofágica (1 ml)

* TÉCNICA

Se ha seguido el método de la glucosa-oxidasa (9) realizándose las medidas en un glucosímetro monocanal Beckman Glucose Analyzer 2.

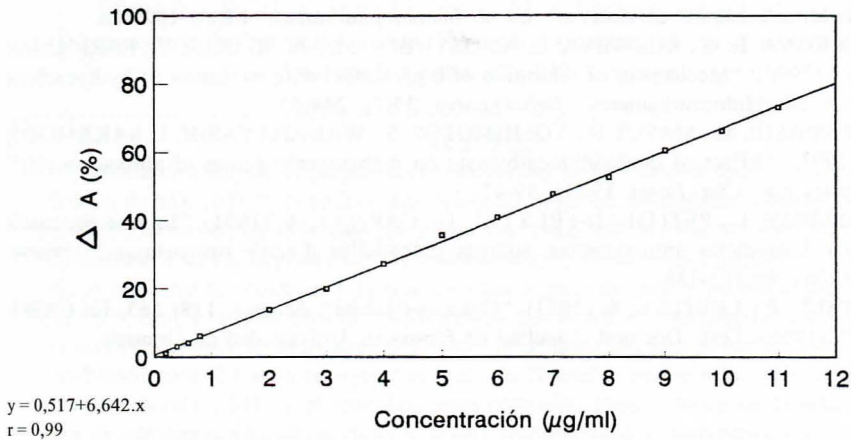
Las lecturas se llevan a cabo, previa determinación de los valores basales a la 1.^a, 2.^a y 3.^a hora después del tratamiento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

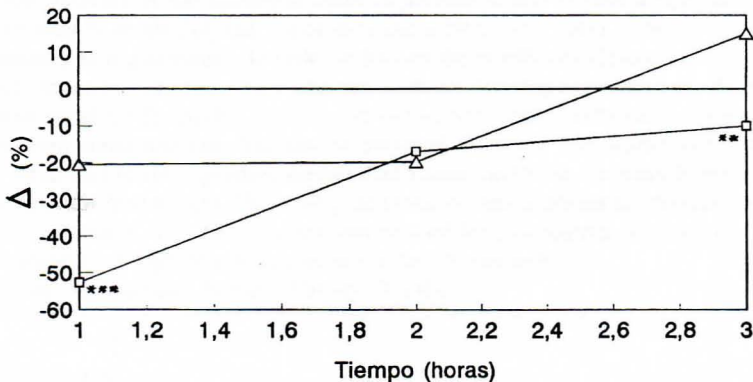
El dietilditiocarbamato sódico mostró una clara actividad antioxidante (Gráfica 1) siendo su CE 50 de $3,3 \cdot 10^{-5}$ M, encontrándose dentro del rango del ácido ascórbico que presentó una CE 50 en nuestras condiciones experimentales de $1,5 \cdot 10^{-5}$ M.

Así mismo presentó una patente acción hipoglucemiante (Gráfica 2) a la dosis de 800 mg/kg, siendo altamente significativa una hora después de ser administrada.

Gráfica 1.—Actividad antioxidante del Dietilditiocarbamato sódico



Gráfica 2.—Cambios porcentuales en los niveles de glucemia. Sustancia administrada: Dietilditiocarbamato sódico (800 mg./kg.)



** $p > 0,01$

*** $p > 0,001$

△ Testigo □ Tratado

BIBLIOGRAFÍA

- (1) ALLERBERGER, F.; ROBERTS, G.; REISINGER, E.; DIERICH, M. P.; (1991): "Spectrum of in vitro antifungal activity of dithiocarbamate sodium". *Arzneim-Forsch*, **41**(4): 443-8.
- (2) SAFAK.C.; ERDOGAN, H.; ERTAN, M.; YULUG,N.; (1990): "Synthesis of some substituted carbamodithioic acid and their antimicrobial activities". *J. Chem. Soc. Rak*, **12**(4): 196-301.
- (3) KILIMOCIN, Y. N.; MOISEEV, I. K.; VLADYKO, G. V.; KOROBCHENKO, L. V.; BOREKO, E. F.; (1991): "Sulfur Containing Adamantate Derivatives: Synthesis and Antiviral Activity". *Khim. -Farm. Zh.*, **25**(7): 49-51.
- (4) COHEN, J. D.; ROBINS, H. I.; (1990): "Cytotoxicity of diethyldithiocarbamate in human versus rodent cell lines". *Invest. New Drugs*, **8**(2): 137-42.
- (5) LOMBARDI, P.; FOURNIER, M.; BERNIER, J.; MANSOUR, S.; NEVEN, P.; KRZYSTYNIAK, K.; (1991): "Evaluation of the immunomodulator potential of diethyldithiocarbamate derivatives". *Int. J. Immunopharmacol.*; **13**(8): 1073-84.
- (6) SHELKOVA, R. G.; KUZ'MIVA, G. N.; DZYUBINA, M. A.; IL'IN, K. V.; PARENAGO, O. P.; (1990): "Mechanism of inhibition of high temperature oxidation of hydrocarbons by zinc alkylthiocarbamates". *Neftekhimiya*, **30**(2): 244-51.
- (7) KURAHASHI, M.; MASUI, H.; YOSHIMOTOS, S.; WAKABAYASHI, I.; SAKAMOTO, K. (1993): "Effect of diethyldithiocarbamate on diabetogenic action of alloxan in rats". *Diabetes Res. Clin. Pract.* **19**:(1), 39-47.
- (8) LAMAISON, L.; PETITJEAN-FREYTET, C.; CARNAT, A. (1991): "La miacées medicinales a propriétés antioxydantes, sources potentielles d'acide rosmarinique". *Pharm. Acta Helv.* **66**:185-188.
- (9) KAYSEL, R.; LEVITAN, S. (1953): "Glucosa-oxidosa". *Science*, **118**: 563. En CABO, M. P. (1986). Tesis Doctoral, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada.