

Suid-Afrikaanse Tydskrif vir Geneeskunde

South African Medical Journal

VAN DIE REDAKSIE

TOLBUTAMIED BY DIABETES EN VERWANTE AANGELEENTHEDE

Dit blyk dat tolbutamied (D 860; handelsname Orinase, Artosin, Rastinon) 'n vaste plek in die behandeling verower het. Dusver het daar nog geen kragtiger stowwe, wat terselfdertyd so weining toksies is, hul verskyning gemaak nie.* Die ouer mondelikse hipoglisemiese middel, karbutamied, is heelwat op die agtergrond geskuif omdat dit meer geneig is (as tolbutamied) om ligte newe-effekte en, nou en dan, ernstige leukopenie te veroorsaak. Daar kan egter nie aan getwyfel word dat dit 'n ietwat kragtiger middel is wat die verlaag van bloedsuiker betref nie, en daar is heeltemal genoeg regverdiging vir sy gebruik by geleentheid by pasiënte wat nie op tolbutamied opelewer nie, mits die wit bloed-seltelling noukeurig dopgehou word en mits die simptome van 'n seer keel as noodgeval beskou word. Ons verdoem tog per slot van rekening nie die tiourasiele omdat hulle hier en daar 'n soortgelyke ongeluk veroorsaak nie. Dit is interessant dat Duitsland nog geen verslae van agranulose op karbutamied opgelewer het nie, hoewel daar 8 gevalle in die Verenigde State gerapporteer is. Dit is in werklikheid twyfelagtig of karbutamied werklik vir die meeste van hierdie sterfgevälle verantwoordelik was—dit kon blote toeval gewees het. Een geval van ernstige totale agranulose is in Suid-Afrika aangemeld;² die pasiënt het herstel.

Hierdie week doen beide die Johannesburgse³ en die Kaapstadse⁴ werkers verslag oor hul verdere ondervinding met tolbutamied. Eersgenoemde groep herinner ons aan die feit dat ons glad nie weet of ons die intree van latere bloedvatkomplikasies vertraag of versnel nie, alhoewel ons hierdie stof ewe goedsmoeds gebruik om abnormaal hoë bloedsuikergehaltes te verlaag. Ons weet nog nie hoe tolbutamied te werk gaan nie, maar ons weet wel dat dit *nie* soos insulien ageer nie en dat dit minder uitwerking, indien enige, op die perifere gebruik van glukose uitoefen. Dit kan m.a.w. gesê word dat tolbutamied nie die grondslagtelike versteuring in die stofwisseling verander nie, maar die bloedsuikergehalte op 'n ander wyse (waarskynlik deur 'n lewermeganisme) verlaag. Natuurlik kan ons ook redeneer dat selfs insulien nie by die algemeenste, ouer soort suikersiektelyer die onderliggende afwyking raak nie, aangesien daar by hierdie soort diabetes nie juis aanvanklik 'n tekort aan insulien bestaan nie. Tolbutamied mag dus nie verdoem word omdat dit anders as insulien is nie—en in elk geval weet ons almal dat daar talle gevalle voorkom waar insulien hoegenaamd nie die ontwikkeling van bloedvatletsels voorkom nie. Tolbutamied verminder nie die serum-cholesterol by diabetiese pasiënte nie, en hierdie feit kan, op sy minste,

EDITORIAL

TOLBUTAMIDE IN DIABETES, AND SOME RELATED CONSIDERATIONS

It seems as though tolbutamide (D 860; trade names Orinase, Artosin, Rastinon) is here to stay. No more potent substances which are also as little toxic have yet appeared over the horizon.* The earlier oral hypoglycaemic agent, carbutamide, has largely been superseded because of its greater tendency to produce mild side-effects and occasional severe leucopenia. There is little doubt, however, that it was a somewhat more potent blood-sugar-lowering agent, and a fair case could be made out for its occasional use in patients who were not responding to tolbutamide, provided that a careful check was kept on the white-cell count and that the symptom of sore throat was treated as an emergency. After all, we do not condemn the thio-uracils because of a rare accident of similar nature. It is interesting that no fatal cases of agranulocytosis on carbutamide have been reported from Germany, although 8 have been collected from the United States.¹ Actually it is very doubtful whether carbutamide was responsible for most of these deaths—whether they were not coincidental. In South Africa one case of severe total agranulocytosis has been reported;² the patient recovered.

This week the Johannesburg³ and Cape Town⁴ workers both report on their further experiences with tolbutamide. The latter group remind us that, although we may blithely reduce abnormally high blood sugars with it, yet we have no idea whether we are preventing or hastening the onset of later vascular complications. We do not yet know the mode of action of tolbutamide, but we do know that it does not act in the way that insulin does, and that it has less, if any, effect on the peripheral utilization of glucose. In other words it may be said to leave the underlying metabolic disorder unchanged, reducing the blood sugar by a different and probably hepatic, mechanism. Of course we can also argue that in the commoner, older type of diabetic patient even the use of insulin is not getting at the basic disorder, since there is no real deficiency of insulin to start with in this type of diabetes. We cannot therefore condemn tolbutamide because it is not like insulin—and anyway we all know that in many cases insulin by no means prevents the

* A new substance DBI has been introduced in America, which is said to be more powerful and will, we believe, be shortly undergoing a clinical trial in South Africa.

* 'n Nuwe stof, DBI, is so pas in Amerika gebruik en is na bewering nog kragtiger, en ons verstaan dat dit binnekort 'n kliniese toetsgebruik in Suid-Afrika sal ondergaan.

bekou word as 'n wenk dat dit nie die oormatige graad kroonslagartervervetting wat met diabetes gepaard gaan (veral by vroue), sal verminder nie.

In hulle toetse van tolbutamied by pasiënte op insulien, het die Kaapstadse dokters die probleem op 'n oorspronklike maar interessante wyse benader. Hulle het probeer om alle insulien vir 'n paar weke lank af te skaf voordat hulle die tablette begin gebruik het, en hulle is beloon met die ontdekking dat daar baie pasiënte was wat eintlik geeneen van die twee stowwe nodig gehad het nie! Hierdie metode het dan ook tot 'n mate die voordeel dat dit elke pasiënt sy eie kontrole maak. Dit is waarskynlik die beste metode om te gebruik in die diabeteskliniek, waar ervare klinici aan die hoof staan, maar dit kan nouliks aanbeveel word in die algemene praktyk want, soos Jackson⁴ skryf, is dit 'nie altyd maklik om te weet by watter suikersiektelyers insulien sonder gevaar afgeskaf kan word nie'. Dit is eger altyd 'n verstandige reël dat die pasiënt haar insulien of haar tolbutamied moet verdien het. Met ander woorde: By die ligte geval van 'n nie-kototiese pasiënt oor die 40 jaar moet koolhidraatbeperking steeds die eerste staatmaker in die behandeling bly, en die dokter moet nie sy toelwing neem tot insulien of mondelike middels voordat dieet-behandeling alleen, en deeglik, op die proef gestel is nie. Dit is heel moontlik dat baie pasiënte in algemene praktyke en klinieke onnodig insulien gebruik, en 'n kort oorsig van sy waarde by elke afsonderlike geval sal moontlik baie interessant, heilsaam en selfs 'n bietjie aanmoedigend wees. Jackson⁴ maak daarop aanspraak dat hy al pasiënte teëgekome het wat beter beheer kon word sonder enige middels dan terwyl hulle insulien gebruik het.

Hierdie feite bring ons dan tot 'n bespreking van die soort pasiënt wat baat sal vind by tolbutamied. Dit kan nie weerlê word dat dit nie gebruik mag word (behalwe as proefneming) by enige pasiënt met die ernstige, jong soort suikersiekte nie, of wat ooit onderhewig was aan diabetiese ketose nie. Daar bestaan min rede om tolbutamied en insulien tesame te gebruik, en glad geen regverdiging vir so 'n gesamentlike gebruik in die algemene praktyk nie. Schneider en sy medewerkers³ haal Dunlop se ander maatstawwe⁵ vir die probeer van die mondelike middels aan, nl. die pasiënt moet nie meer as 40 eenhede insulien daaglik benodig nie, en die vastende bloedsuikergehalte wanneer die pasiënt nie insulien gebruik nie moet minder as 300 mg. per 100 ml. wees. Vir hospitaalgebruik is geeneen van hierdie twee maatstawwe streng korrek nie. Die hoeveelheid insulien wat 'n pasiënt nodig het om die bloedsuiker te beheer is geen maatstaf van die erns van sy diabetes nie, as dit bereken moet word volgens onderhewigheid aan ketose nie. Sommige ouer pasiënte kan inderdaad onbeheer wees op 200 eenhede daaglik en byna of geheel en al onveranderd bly op glad geen insulien nie, terwyl 15 eenhede daaglik by 'n jong lyster die hele verskil tussen lewe en dood kan maak. Tog gebeur dit soms dat 'n ouer persoon die ernstige 'jong' soort diabetes ontwikkel, en die saak kan dus nie sonder afgehandel word met die bewering dat tolbutamied sonder gevaar by alle pasiënte oor die 40 jaar gebruik kan word nie. Dit is gewis veilig om dit by enige pas ontdekte suikersiektelyer te gebruik, of by enige lyster wat nie insulien neem nie en ook nie ketoties is nie en wat verkieslik nie die ernstige simptome van diabetes (vinnige gewigafname, kwaai poliurie en swakheid) toon nie. Maar by ten minste die ligte geval is die dieet hoofsaak. Terloops,

development of vascular lesions. Tolbutamide does not lower the serum cholesterol in diabetics and this may be taken as a suggestion, at least, that it will not diminish the excessive degree of coronary atheroma which is associated with diabetes, especially in the female.

In their trial of tolbutamide in patients who were taking insulin, the Cape Town workers tackled the problem in an unusual but interesting manner. They attempted to stop all insulin for a few weeks before using the tablets, and were rewarded by finding many patients who did not really need either! This method also has the advantage, to some extent, of making each patient his own control. It is probably the best method to use in the diabetic clinic, where experienced clinicians are in charge, but could hardly be recommended in ordinary general practice, for, as Jackson⁴ remarks, 'it is not always easy to know in which diabetics it is safe to stop insulin'. It is, however, a good rule that a patient should have earned her insulin or her tolbutamide. In other words, in the mild, over-40, non-ketotic patient, carbohydrate restriction must still be the first stand-by in treatment, and insulin or oral drugs should not be resorted to until diet has been tried alone, and tried properly. Quite probably many patients in practices and clinics are taking insulin unnecessarily, and a short review of its value in each case might prove interesting, salutary and even somewhat heartening. Jackson⁴ actually claims to have found some patients who were better controlled off all drugs than they were while taking insulin.

This leads us to consider the type of patient for whom tolbutamide is suitable. There can be no doubt that, except experimentally, it should not be used in any patient who has the severe, young type of diabetes, or has ever been in diabetic ketosis. There is little indication for using tolbutamide and insulin together, and none at all in general practice. Schneider and his co-workers³ quote Dunlop's other criteria⁵ for trial of the oral drugs, which are that the daily insulin requirement should not exceed 40 units, and the fasting blood sugar when not on insulin should not exceed 300 mg. per 100 ml. Neither of these criteria is strictly correct for hospital practice. The amount of insulin needed by any patient to control the blood sugar is no indication of the severity of the diabetes, if this is to be judged by a liability to ketosis. In fact some older patients may be uncontrolled with 200 units of insulin daily, yet are little or no different with none at all, whereas 15 units a day in a young diabetic may make all the difference between life and death. Sometimes, however, an older person may develop the severe 'young' type of diabetes, so that the matter cannot simply be resolved by saying that tolbutamide may be safely used in all patients over 40. It is certainly safe to use it in any newly discovered diabetic, or in any diabetic not taking insulin, who is also not in ketosis, and preferably who does not show the severe diabetic symptoms of rapid loss of

beide die Kaapstadse en die Johannesburgse groepe was bly om te merk dat behandeling met tolbutamied 'n gunstige reaksie uitgelok het by verskeie te maer lyers aan ligte diabetes; hulle kon meer eet en het vetter geword, terwyl hul glikosurie afgeneem het.

Oor die algemeen stem die twee groepe werkers saam oor al die belangrike punte. 'n Teleurstelling wat albei groepe ondervind het was die verslegting in die siektebeheer wat by verskeie pasiënte voorgekom het na enige maande van tolbutamiedbehandeling. Schneider *et al.*³ meen dat dit te wyte is aan die feit dat die pasiënte minder noukeurig op hul dieet begin het, en het opgemerk dat die pasiënte almal vetter geword het. Dit kan ook wees dat die eintlike uitwerking van die middel ook geneig is om te vervaag. In elk geval is dit belangrik om op die hoede te wees vir enige tekens dat die beheer van die siekte verswak.

Hoewel tolbutamied 'n groot stap vorentoe is in die behandeling van suikersiekte, kan die ware belangrikheid daarvan nog nie bereken word nie, en dit kan gewis nie die waarde van insulien oortref nie. Eintlik is dit amper méér 'n geleentheidsmiddel dan 'n onontbeerlike middel. Ons moet verwag dat dit die voorloper sal wees van ander, kragtiger mondelike diabetesbestryders, maar dusver is daar nog geen ander middels van dié soort wat algemeen gebruik kan word nie. Geneeshere moet gewis wegbly van die ander mondelike preparate wat in hierdie land deur verskillende fabrikante aangebied word.

weight, gross polyuria and weakness. But in the mild case at least, diet comes first. Incidentally both the Cape Town and Johannesburg groups were pleased to note good response to tolbutamide therapy in several over-thin mild diabetics who were enabled to eat more food and gain weight, while their glycosuria declined.

In general, the two groups of workers agree on all important points. One disappointment noted by both was the deterioration in diabetic control which occurred in a number of patients after some months on tolbutamide. Schneider *et al.*³ think that this occurs because the subjects become lax about their diet, and they noticed that they all gained weight. It may be that the actual effect of the drug tends to wear off also. In any event it is important to watch for any worsening of control.

Although tolbutamide is an advance in diabetic therapy its true importance cannot yet be assessed, and certainly it cannot rival insulin in value. It is almost more a drug of convenience than of necessity. We must expect it to be the forerunner of other and more powerful oral anti-diabetic agents, but as yet there are none which can be generally used. Certainly the other oral preparations offered by various people in this country should be strictly left alone.

1. Kirtley, W. F. (1957): *Diabetes*, 6, 72.
2. Jackson, W. P. U. en Herman, J. B. (1956): *S. Afr. T. Geneesk.*, 30, 904.
3. Schneider, T., Lopic, S. en Politzer, W. M. (1958): *Ibid.*, 32, 000.
4. Jackson, W. P. U. (1958): *Ibid.*, 32, 000.
5. Dunlop, D. M., Baird, J. D. en Duncan, J. L. P. (1957): *J. Endocr.*, 15, 14.

1. Kirtley, W.F. (1957): *Diabetes*, 6, 72.
2. Jackson, W. P. U. and Herman, J. B. (1956): *S. Afr. Med. J.*, 30, 904.
3. Schneider, T., Lopis, S. and Politzer, W. M. (1958): *Ibid.*, 32, 149.
4. Jackson, W. P. U. (1958): *Ibid.*, 32, 153.
5. Dunlop, D.M., Baird, J. D. and Duncan, J. L. P. (1957): *J. Endocr.*, 15, xlv.