

ANTONIO BARRANCO J.*

VALORACION
DEL USO
CLINICO
DE TRES Y MEDIO
AÑOS
DE DIFERENTES
DROGAS
HIPOGLUCEMIANTES

TAN PRONTO SE SUPO, que la insulina era ineficaz, suministrada por vía oral, muchos intentos fueron hechos para modificar la hormona, y para protegerla contra los ácidos o la digestión tréptica^{2, 3}.

Sin embargo, no fue sino hasta 1942, en que se pudo obtener un compuesto, que reuniera la comodidad de su toma por vía oral y el control de las hiperglucemias, con poca o ninguna toxicidad para el organismo del paciente³.

Estos descubrimientos suscitaron una expectación general a través de las ahora bien conocidas investigaciones hechas por los alemanes en 1954. Haciendo honor a la justicia, debemos decir, que esto fue más bien un redescubrimiento. Observaciones similares habían sido ya hechas en Francia hace más de 10 años. Ya en 1942 Sanbon en Montpellier^{1, 3, 6, 7, 8}, usó para el tratamiento de la fiebre tifoidea una nueva sulfonamida, que había sido preparada por Von Kennel y Kinming.

El compuesto fue la P-amino-benzol-sulfonamida-isopropil-tiodiazol, mejor conocida como IPTD^{3, 4, 7, 8, 9}. Varios de los pacientes que fueron tratados con este compuesto, presentaron convulsiones y algunos pocos murieron⁷.

Las experiencias de Von Holt, realizadas poco después de terminada, la segunda guerra mundial, llevaron al conocimiento de nuevas drogas con estructura química semejante al IPTD¹⁰. Las experiencias en animales sugerían también la posibilidad de que su acción fuera secundaria a un efecto frenador sobre la producción del glucagón por las células alfa.

Sin embargo, no fue sino hasta 1954, en que Frank y Fuchs en Ber-

* Alumno del Curso de Post-graduados en Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Hospital de Enfermedades de la Nutrición. Hospital del Seguro Social. Panamá.

lín, mientras probaban las propiedades antibacterianas de un compuesto designado como BZ-55 o Carbutamida, encontraron que este agente poseía propiedades hipoglucemiantes y empezaron a experimentarlo clínicamente en pacientes diabéticos^{4, 7}.

Poco después del advenimiento de la Carbutamida, una substancia similar la D-860, fue usada en experimentos clínicos en Alemania (por Farwerke Hoechst), y posteriormente en los Estados Unidos por Upjohn Company, y desde junio 11 de 1957, se le conoce con el nombre de Tolbutamida.

Estos son los dos fármacos mejor estudiados hasta la fecha, es decir, la Carbutamida (BZ-55), ó 1-butil-3-sulfanilurea, y la Tolbutamida (D-860) ó 1-butil-3-p-tolil-sulfonilurea.

Posteriormente han hecho su aparición en el mercado, otros tres nuevos productos, dos de ellos derivados, de las sulfonilureas, la Cloropropamida y la Metahexamida, la última de las cuales ha sido retirada del mercado por tóxica, y un derivado de las biguanidas, al fenil-etil-biguanida, mejor conocida por DBI.

En este trabajo sólo haremos mención de la Carbutamida y de la Tolbutamida, por ser estas dos drogas, hipoglucemiantes las estudiadas y usadas en este trabajo.

Los experimentos llevados a cabo, nos permiten discutir, los posibles mecanismos de acción de estas drogas.

Estos posibles mecanismos de acción son:

1. Que estas drogas actúen como la insulina, haciendo que aumente la utilización periférica de la glucosa sanguínea⁴.

2. Que actúen inhibiendo el mecanismo de producción y distribución hepática de la glucosa^{4, 5, 8, 11, 12}.

3. Que actúen inhibiendo la enzima proteolítica de la insulina (insulinasa). Esta enzima insulinasa, tiene la propiedad de inhibir la acción hipoglucemiante de la insulina^{3, 4, 8, 11, 13, 14}.

4. Que actúen por medio de un efecto pancreatotrópico, es decir estimulando las células beta^{5, 8, 11, 15} o que actúen por medio de una depresión o inhibición de las células alfa, ya que al inhibir la producción de glucagón, aumentan la capacidad de la insulina, para reducir el nivel de la glucosa sanguínea^{4, 5, 8, 11, 16, 17, 18, 19}.

TABLA 1

DIVERSAS DENOMINACIONES, BAJO LAS CUALES SON CONOCIDAS
LAS SUBSTANCIAS HIPOGLUCEMIANTES

| <i>Denominación química de las sustancias.</i> | | |
|---|--------------------------------|--|
| 1-Sulfanilil-3-butil-urea | 1-toluil-sulfonil-3-butil-urea | 1-(p-clorobenceno sulfonil)-3-propilurea |
| <i>Denominación inicial.</i> | | |
| BZ-55 | D-860 | P-607 |
| <i>Denominación actual.</i> | | |
| Carbutamida | Tolbutamida | Cloropropamida |
| <i>Marcas Registradas.</i> | | |
| Invenol (Hoechst) | Rastinón (Hoechst) | Diabinase (Pfizer) |
| Nadisán (Boehringer) | Artosin (Boehringer) | |
| Yosulan (Servet) | Neo-Norboral (Silanes) | |
| Norboral (Silanes) | Yosulan T (Servet) | |
| <i>Denominación química de la substancia.</i> | | |
| 1-(3-amino-p-tolilsulfonil)-3-ciclohexilurea | | |
| <i>Denominación inicial.</i> | | |
| Clorhidrato de N-B-fenstilformamidiniliminourea | | |
| <i>Denominación actual¹.</i> | | |
| Fenformin. | | |
| <i>Marcas Registradas.</i> | | |
| Debeone (U. S. Vit. Corp). | | |

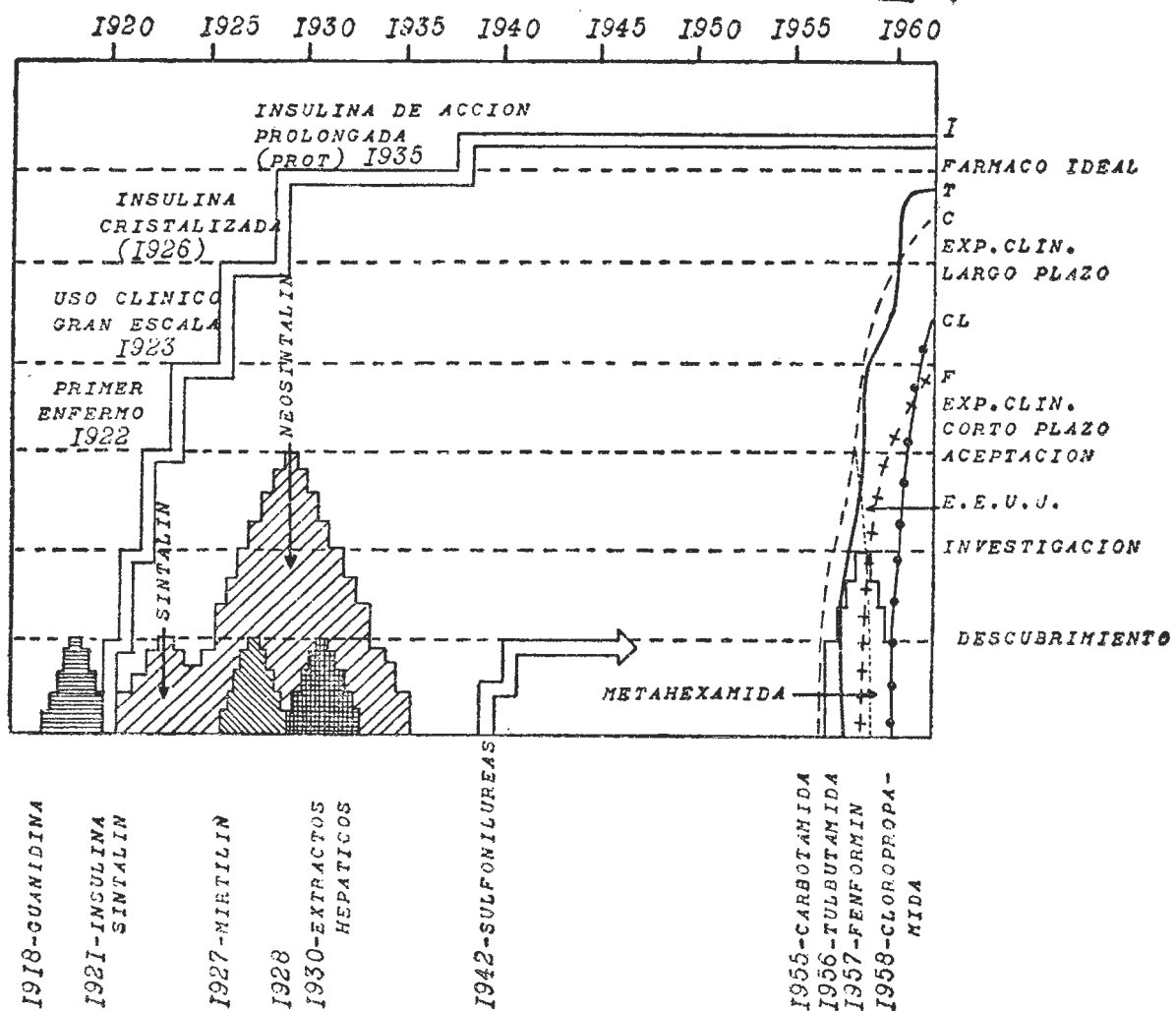
MECANISMO DE ACCIÓN

A continuación expondremos los experimentos llevados a cabo, en pro y en contra, de algunas de estas teorías:

1. Que actúen como la insulina. In vitro usando diafragma y tejido adiposo, se ha podido comprobar, que estas drogas no aumentan la rapidez de utilización de la glucosa.

2. Acción hepática. Existen muchas pruebas concluyentes, acerca de la acción de las sulfadrogas, en el hígado inhibiendo la producción de la glucosa, ya sea in vivo, o in vitro. (Anderson)^{10, 12, 13, 21, 22, 32, 27}; Ashmao-

EL USO DE FÁRMACOS EN LA DIABETES MELLITUS.



GRÁFICA 1

re³¹, canulando las venas porta y hepática en animales de laboratorio, observó disminución de la salida de glucosa hepática, después de una sola inyección de Tolbutamida intravenosa en perros normales^{4, 21, 23, 29}.

3. Que inhiban la insulina. El posible papel de la insulinas, para explicar la acción de las sulfonilureas, es de mucha significación, aunque no se ha demostrado todavía que este agente proteolítico, regule normalmente el aporte de insulina periférica^{1, 4, 5, 8, 13, 14, 51, 29, 31}.

Durante un tiempo y debido principalmente a los trabajos, primero de Mirsky^{2, 3, 32} y posteriormente de Williams, esta teoría fue objeto de intensas investigaciones, llegándose a la conclusión, de que la insulina elaborada por el páncreas, era inactivada en el hígado por la enzima proteolítica la insulinas, y que teóricamente la diabetes podría deberse, a

una sobreactividad de la insulinasas, y que el posible mecanismo de acción de las sulfadrogas, sea debido a una inhibición de la insulinasas²⁷.

4. Qué actúen por medio de la estimulación de las células beta, o por destrucción de las células alfa⁴.

La mejor de las teorías, posiblemente sea la originalmente propuesta por Loubatières¹, o sea la que habla de la acción pancreatotrópica, (estimulación a las células B)⁷. Sobre esta teoría se han acumulado múltiples pruebas, en su favor las cuales demuestran que es necesario que exista el páncreas, de otra manera la droga es ineficaz^{2, 5, 8, 10, 11, 13, 19, 25, 30, 33, 34} y que además no es necesaria la presencia de las demás glándulas del sistema endócrino¹. En efecto se ha demostrado, que estas drogas son efectivas en los casos de hipopituitarismo, y en animales en los que esta insuficiencia fue producida quirúrgicamente por remoción de la glándula, y también en la enfermedad de Addison¹⁰. Inclusive, se ha demostrado su acción hipoglucemiante, en enfermos que sufren de tirotoxicosis^{8, 22, 27, 30, 35, 36}.

Otro punto de vista que debe llamar nuestra atención, son las llamadas remisiones de la diabetes, en sujetos diabéticos, y en animales con D. Aloxánica, sometidos a tratamiento con drogas hipoglucemiantes³⁹.

Se ha tratado de explicar este fenómeno, diciendo que las drogas hipoglucemiantes, tienen la propiedad de regenerar las células beta pancreáticas, las cuales aumentarían de esta manera el nivel de insulina endógena, llegándose en algunas casos a la suspensión total del tratamiento, debido a una remisión o curación de la enfermedad.^{8, 39, 40}.

De esta manera se puede concluir, que el posible mecanismo de acción de las sulfadrogas, se efectúa por medio del páncreas, que es indispensable la presencia de esta glándula sin la cual, pierden su acción hipoglucemiante, las sulfadrogas; que su acción específica se verifica, a través de la estimulación de las células B pancreáticas, explicándose de esta manera, su fracaso en el tratamiento de los pacientes con D. M. Juvenil, y en los animales de experimentación depancreatizados, en los cuales no existe producción de insulina endógena por las células B. pancreáticas^{8, 18}.

TOXICIDAD

Existe enorme discusión en la literatura, sobre la toxicidad relativa de estas dos drogas hipoglucemiantes, Carbutamida y Tolbutamida. Sin embargo, en un punto están de acuerdo todos los autores, y es el de que

la Tolbutamida, es la menos tóxica de las drogas derivadas de las sulfonilureas.

TOXICIDAD DE LA CARBUTAMIDA

Estudios sobre la toxicidad aguda y crónica de la Carbutamida, han demostrado marcadas diferencias, entre varias especies de animales de laboratorio^{37, 41, 42, 43}.

Las dosis requeridas para producir hipoglucemias severas, varían de acuerdo con la vía de administración, la especie de animal empleado, el tamaño, la edad, y el estado endócrino del animal^{41, 42, 43}.

Toxicidad crónica

Este experimento se llevó a cabo en ratas, perros y monos, a los cuales se les administró diariamente dosis menores, que las usadas para producir hipoglucemia, durante períodos de hasta 9 meses.

Ninguna degeneración histológica, o anomalía bioquímica fue observada, en los animales de experimentación.

La sulfonilurea especialmente la Carbutamida, posee un moderado efecto antiroideo, particularmente en las ratas, especie muy sensitiva al bocio^{24, 43, 45, 46}. Por lo tanto y después de analizar los resultados, de la Tabla 2, se observa que la Carbutamida presenta un pequeño número de efectos tóxicos, en los animales de laboratorio, empleando dosis únicas por diferentes vías.

Las ratas, conejos, y monos toleran grandes dosis diarias de Carbutamida por tiempo prolongado, y los perros sólo toleran dosis de una décima parte, de aquellas suministradas a los monos.

Ningún daño visceral o hematológico, atribuible a la droga, pudo ser demostrado en los conejos o en los monos. En las ratas sometidas a grandes concentraciones, algunas presentaron cristalurias, desnutrición e hipertrofia del tiroides. En los perros sometidos a dosis tóxicas, presentaron degranulación de las células B del páncreas, hipertrofia del tiroides, y erosión de la mucosa gástrica, con una reducción en los valores del hematocrito, y hemoglobina, y una disminución en la cuenta de eritrocitos y leucocitos^{17, 22, 25, 35, 46}.

TOXICIDAD DE LA TOLBUTAMIDA.

Los estudios sobre la toxicidad aguda y crónica de la Tolbutamida, llevados a cabo en perros intactos o parcialmente pancreatectomizados, y en ratas son analizados en la Tabla 2A.

Estudios sobre la toxicidad crónica de la Tolbutamida, fueron llevados a cabo en perros intactos y parcialmente pancreatectomizados^{48, 49}; así como en ratas, empleando dosis diferentes administradas por diferentes vías reportaron: alteración de las pruebas de funcionamiento hepático, descenso de la glucemia, hemorragias, melena, y al examen post-mortem, Schimbye & Ricketts y col.^{44, 49} han reportado cambios degenerativos en los túbulos renales; Bänder⁵⁰, no reportó ningún cambio degenerativo en perros intactos con dosis de 100 mg/Kg.; estos reportes son contradictorios a los encontrados por Sirek y col.,⁴⁹ en perros intactos, en que encuentran hipertrofia de la glándula tiroides e inflamación hepática. Bänder⁵⁰, en experimentos llevados a cabo en ratas intactas, con dosis de Tolbutamida de 250-2000 mg/Kg., por períodos de tiempo prolongados, no reportaron cambios de importancia, salvo hipertrofia de la glándula tiroides⁴⁶ Mohnike y Witrenhagem^{48, 49} indican que esta droga en el perro probablemente se metaboliza, de modo diferente que en el hombre, y que se produce un metabolito tóxico, como producto final, el p-carboxi-fenil-sulfonilurea^{35, 51}, lo que explicaría la toxicidad muy importante de esta droga en el perro, y que no se encuentra en el hombre, ni en las otras especies de animales.

TOXICIDAD DE LA CARBUTAMIDA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

La Carbutamida ha sido objeto de mayor discusión sobre su posible toxicidad. Sorprendentemente, se encuentran en mayor número las reacciones atribuibles a la carbutamida en los Estados Unidos, que en otros países^{52, 53}. De hecho en este país, la Carbutamida fue suspendida del uso clínico por esta razón. Hubo efectos atribuibles a la droga, según los datos acumulados por Kirtly^{53, 54, 55} en 1193 enfermos tratados, en el 5.3% de los casos.

Contrastando con estos informes desalentadores y suficientes como para pensar que debe dejar de usarse la droga, se encuentran los que vienen de Europa, y especialmente los presentados por Achelis⁵⁶, en gran número de enfermos tratados desde febrero de 1954. Este autor no

encuentra datos de toxicidad, con excepción de algunas reacciones de hipersensibilidad ligeras en el 1.8% de sus casos, y que van, desde el prurito hasta la leucopenia transitoria. Este autor no encuentra ningún caso de ictericia atribuible a la droga.

Se ha dicho que estas diferencias de resultados pueden ser debidas a diferencias raciales, ya que se ha encontrado, que el sujeto alemán tiene menos respuestas alérgicas a otras drogas. Además el mismo Dr. Achelis⁵⁶ ha señalado, que en Alemania, se prescriben dosis menores que las que usaron en esa época los americanos.

En México, en los 500 enfermos que han sido tratados en el Hospital, muchos de ellos con Carbutamida y Tolbutamida, tampoco hemos encontrado toxicidad importante atribuible a la droga.

TOXICIDAD DE LA TOLBUTAMIDA

O'Donovan⁵⁵, ⁵⁷ han recopilado los resultados obtenidos en un grupo de 7147 enfermos tratados por diferentes médicos, para el análisis de su toxicidad. Según estos informes existe toxicidad en 3% de los casos tratados con Tolbutamida. De estos, hubo 22 casos o sea 0.24% con efectos hematológicos de los cuales 19 fueron leucopenias transitorias.

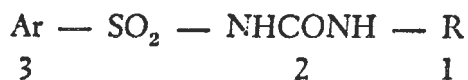
No hubo casos de agranulocitosis. En el 1.4% de los casos se informó la existencia de trastornos digestivos, también transitorios⁵³.

Aún si se comparan estos datos⁵³, ⁵⁵, ⁵⁷ con los de la Carbutamida, (obtenidos en los Estados Unidos⁵³, ⁵⁴, ⁵⁵, ⁵⁸, la Tolbutamida parece ser la menos tóxica de las drogas hipoglucemiantes derivadas de las sulfonilureas.

QUÍMICA

La BZ-55, o Carbutamida es un compuesto sulfoniluréico, que posee la estructura de la N₁-Sulfanilli-N₂n-Butil-Carbamida¹⁷, ¹⁸.

Como se ilustra en la Fig. 2, la estructura generalizada, de las sulfanilureas, se puede considerar formada por tres partes: 1) la cadena alquiloica., 2) la porción uréica., 3) y el grupo arilo⁵⁹



Modificaciones a la estructura, han conducido a la formación, de compuestos más activos, tanto de la porción alquílica, como de la arílica, siendo los de mayor actividad los pertenecientes a la cadena arílica, entre estos tenemos a la Tolbutamida, y a la Cloropropamida.

La Tolbutamida ó D-860, es la 1-butil-3-ptolil-sulfonilurea.

La fórmula estructural de la D-860, difiere de la Carbutamida, solamente en un aspecto, en la substitución de un radical metilo, por un grupo amino en la posición para, en el anillo bencénico^{5, 37}.

Esta modificación trae por consecuencia, tres diferencias importantes en su efecto farmacológico: 1) la Tolbutamida es algo menos hipoglucemiante que la Carbutamida, 2) no tiene efecto antibacteriano, que posee la Carbutamida, 3) es a la vez menos tóxica que la Carbutamida^{4, 5, 37, 38}.

SOLUBILIDAD

La solubilidad de la Carbutamida y de la Tolbutamida, fueron medidas en soluciones con un pH, que fluctuaba entre 2.1 y 7.1 a 37.5 grados C.

Tomando como base estas observaciones, se puede decir que la cristaluria no será un problema ni con la Carbutamida ni con la Tolbutamida⁴⁷.

POTENCIA RELATIVA DE LAS DROGAS HIPOGLUCEMIANTES

La BZ-55 y la D-860, se absorben por el tracto gastrointestinal, y son eliminadas por la orina; 10 minutos después de su ingestión, son dosificables en la sangre, alcanzando su máxima concentración alrededor de las tres horas, excretándose del 80 al 90 por ciento, de la D-860 en las primeras 24 horas, y en forma completa a las 48 horas²⁷.

La Carbutamida en cambio, es de absorción más rápida y de eliminación más lenta. Nueve días después de haberse administrado una sóla dosis de 2.5 gr., de la droga (BZ-55), ésta es dosificable en sangre³³.

Tomando en cuenta estas consideraciones, así como la concentración en sangre de estas substancias, se puede decir que la carbutamida es de 2 a 3 veces más potente que la Tolbutamida.

MATERIAL Y MÉTODO

Se revisaron un total de 552 expedientes de pacientes del Hospital de Enfermedades de la Nutrición (HEN), que pertenecían tanto al servicio de la Consulta Externa, como al servicio de hospitalización del mencionado hospital.

Todos estos pacientes eran diabéticos, y durante su permanencia en el hospital ó en el servicio de Consulta Externa, habían recibido drogas hipoglucemiantes para su tratamiento.

En total se aprovecharon para este estudio 212 pacientes, los cuales incluían a pacientes de ambos sexos, y de diferentes edades y condición social.

Se llevaron a cabo dos revisiones en este grupo de 212 enfermos, la primera comprendida de 1956 a 1959, y la segunda de 1959 a 1960.

En cada expediente se analizaron las siguientes características:

Edad: más de 40 años de edad, y menos de 40 años de edad.

Sexo: masculino o femenino.

Peso: peso máximo del paciente, y peso del paciente antes, durante, después de la droga, actual e ideal.

Diabetes Mellitus: fecha de principio, y padecimientos agregados.

Insulina: requerimientos de insulina antes de tratarlos con el fármaco, así como el período de tiempo en que estuvieron usando la insulina.

Glucemias: promedio de glucemias en cada paciente, antes durante, y después de darle al paciente el fármaco; el método empleado para dosificar la glucosa en sangre fue el de Folin Wu, y los niveles de control fueron: normal de 90-140 mg. por ciento, bueno de 140-190 mg., por ciento, y más de 190 mg. por ciento, como fracaso.

Dieta: se analizó el resultado obtenido con las restricciones alimenticias, antes, durante y después de suspendido su tratamiento.

Droga: se analizó, el tipo de droga, el tiempo que la estuvo recibiendo, dosis (inicial, sostenimiento), síntomas de descontrol, hipoglucemias durante el tratamiento, así como la frecuencia, hora y síntomas de la misma; razón de suspensión y fenómenos de intolerancia que se presentaron durante su terapéutica.

RESULTADOS

En total se emplearon para este estudio 212 pacientes, con diabetes mellitus, volviéndose a revisar los expedientes de 98 pacientes un año

después, ya que estos pacientes han seguido asistiendo al hospital. Para el control de la diabetes mellitus, de estos pacientes se empleó la Carbutamida (BZ-55), y la Tolbutamida (D-860).

RESULTADOS OBTENIDOS EN RELACIÓN CON LOS DIVERSOS FACTORES
ANALIZADOS

Edad.

Como se puede ver en la Tabla 2, el máximo de distribución de pacientes, se encuentra entre los 40 y los 60 años. Y el máximo de resultados favorables, entre los 40 y 50 años.

TABLA 2

Correlación de los resultados en relación con la edad

| Edad en años | Fracasos | Buenos | Excelentes |
|-----------------|-------------|------------|------------|
| 30 | (1) 5.56% | (8) 44.4% | (9) 50.0% |
| 40 | (10) 13. 7% | (32) 43.8% | (31) 42.5% |
| 50 | (14) 19. % | (25) 33.7% | (35) 47.3% |
| 60 | (6) 20. 7% | (9) 31.0% | (14) 48.3% |
| 70 | | (5) 38.5% | (8) 61.5% |
| 90 | | | |

TABLA 2-A

Correlación de los resultados en relación con la edad

| Edad en años | Fracasos | Buenos | Excelentes |
|-----------------|------------|-------------|-------------|
| 30 | (1) 25% | (2) 50 % | (1) 25 % |
| 40 | (1) 6.25% | (10) 62. 5% | (5) 31.25% |
| 50 | | (12) 46.15% | (14) 53.85% |
| 60 | (3) 25. 0% | (5) 41.67% | (4) 33.33% |
| 70 | | (3) 50 % | (3) 50 % |
| 90 | | | |

SEXO.

El número de casos clasificados como favorables, fue aproximadamente igual, en ambos grupos de pacientes. Tabla 3.

En cambio en la segunda revisión, se notó un ligero aumento en el número de casos clasificados como favorables, en el grupo masculino.

TABLA 3

Correlación de los resultados en relación con el sexo.

| Hombres | | Mujeres | | |
|---------|--------|---------|--------|------------|
| (11) | 13.93% | (23) | 17.29% | Fracasos |
| (31) | 39.25% | (48) | 36.09% | Buenos |
| (37) | 46.83% | (62) | 46.62% | Excelentes |

TABLA 3-A.

Correlación de los resultados en relación con el sexo. 2ª Revisión.

| Hombres | | Mujeres | | |
|---------|--------|---------|--------|------------|
| (12) | 63.16% | (5) | 11.11% | Fracasos |
| (7) | 36.84% | (21) | 46.67% | Buenos |
| | | (19) | 42.22% | Excelentes |

PESO Y DIETA.

A todos los pacientes se les instituyó, una dieta tendiente a reducirlos, o mantenerlos en su peso ideal, sin embargo, como se puede observar en la Tabla 4, el promedio de peso en estos enfermos, fue mayor que el inicial.

TABLA 4

Promedio de peso en kg. de 192 pacientes.

| | |
|---------------------------------|-------------------------|
| 63.36 Kg. | 64.79 Kg. |
| Peso al iniciar el tratamiento. | Durante el tratamiento. |

TABLA 4-A.

Promedio de peso en Kg. de 64 pacientes, antes y durante el tratamiento.
2ª Revisión.

| | |
|---------------------------------|-------------------------|
| 62.80 Kg. | 63.6 Kg. |
| Peso al iniciar el tratamiento. | Durante el tratamiento. |

TABLA 5

Correlación de los resultados en relación con el peso.

| | | Fracasos | Buenos | Excelentes |
|-------------------------------|----|----------|--------|------------|
| En su P. I. | 22 | 13.6% | 36.3% | 50 % |
| Arriba de su Peso Ideal | 36 | 13.9% | 30.5% | 55.5% |
| Abajo de su Peso Ideal | 45 | 33.3% | 33.3% | 33.3% |

DURACIÓN DE LA DIABETES.

La duración de la diabetes, juega un papel importante en los éxitos obtenidos, como se puede apreciar en la Tabla 6.

TABLA 6

Correlación con el tiempo de evolución de la diabetes.

| Menos de 5 años | Más de 5 años | |
|-----------------|---------------|------------|
| (35) 26.5% | (26) 32.9% | Fracasos |
| (37) 28.0% | (25) 31.6% | Buenos |
| (60) 45.5% | (28) 35.4% | Excelentes |

TIEMPO DE TRATAMIENTO INSULÍNICO PREVIO.

Se obtuvo una respuesta más adecuada con el fármaco empleado, en los pacientes que habían recibido insulina, por un período de menos de 5 años. Tabla 7.

TABLA 7

Correlación con el tiempo de tratamiento insulínico previo.

| | | |
|-----------------|---------------|------------|
| (30) 29.7% | (15) 38.5% | Fracasos |
| (23) 22.8% | (15) 28.2% | Buenos |
| (48) 47.5% | (13) 33.3% | Excelentes |
| Menos de 5 años | Más de 5 años | |

REQUERIMIENTOS PREVIOS DE INSULINA.

Todos los pacientes que habían recibido menos de 40 unidades de insulina, o no la habían recibido, respondieron mejor que aquellos pacientes, sujetos a una terapéutica con dosis superiores de insulina a las anteriormente dichas. Tabla 8.

TABLA 8

Correlación con los requerimientos previos de insulina.

| Unidades de insulina | Fracasos | Buenos | Excelentes |
|----------------------|----------|----------|------------|
| 0 | | | (3) 100% |
| 10 | (5) 16% | (9) 23% | (23) 61% |
| 20 | (3) 8% | (17) 44% | (19) 48% |
| 30 | (6) 27% | (5) 23% | (11) 50% |
| 40 | (4) 33% | (3) 25% | (4) 42% |
| 50 | (2) 67% | | (1) 33% |
| 60 | (2) 100% | | |

PROMEDIO DE GLUCEMIAS, SEGÚN EL TRATAMIENTO INSTITUÍDO.

Las cifras de glucemias, de los pacientes tratados con fármacos hipoglucemiantes, fueron más reducidas, que cuando recibían insulina. Tabla 9.

TABLA 9

Promedio de glucemias en 186 enfermos.

| | | | | |
|--------------|------------|--------------|------------|------------------------|
| 174 | 142 | 198.78 | 140.92 | 141.41 |
| D. S. 43.2 | D. S. 28.4 | D. S. 53.5 | D. S. 24.2 | D. S. 26.5 |
| E. S. 4.69 | E. S. 3.08 | E. S. 5.32 | E. S. 2.40 | E. S. 1.95 |
| Con insulina | Con droga | Sin insulina | Con droga | Con droga (totales) |

TABLA 9-A

Promedio de glucemias en 91 enfermos. 2ª Revisión.

| | | |
|-------------------|--------------------------|------------------|
| 192.62 | 139.13 | 147.84 |
| Con insulina (13) | Con dieta solamente (15) | Con fármaco (63) |
| D. S. 15.83 | D. S. 10.57 | D. S. 3.0 |
| E. S. 4.39 | E. S. 2.73 | E. S. 3.78 |

FÁRMACO DE ELECCIÓN Y ÉXITOS OBTENIDOS.

En total se emplearon 212 pacientes, de los cuales 93 fueron tratados con Carbutamida (BZ-55). Tabla 10 y 10-A.

Ciento cuarenta y cinco (145), pacientes fueron tratados con Tolbutamida, (D-680).

TABLA 10

Correlación de los resultados obtenidos con cada fármaco.

| | | | | |
|------------|--------|------------|--------|------------|
| BZ-55 (22) | 23.65% | D-860 (15) | 10.34% | Fracasos |
| BZ-55 (38) | 40.86% | D-860 (56) | 38.62% | Buenos |
| BZ-55 (33) | 35.48% | D-860 (74) | 51.03% | Excelentes |

TABLA 10-A

Correlación de los resultados obtenidos con cada fármaco. 2ª Revisión.

| | | | | |
|-----------|--------|------------|--------|------------|
| BZ-55 (2) | 18.18% | D-860 (4) | 7.69% | Fracasos |
| BZ-55 (4) | 36.36% | D-860 (24) | 46.15% | Buenos |
| BZ-55 (5) | 45.45% | D-860 (24) | 46.15% | Excelentes |

TOXICIDAD Y EFECTOS COLATERALES.

Como se puede observar en la Tabla 13, los fenómenos de intolerancia, fueron más frecuentes en los pacientes sometidos a tratamiento con la Carbutamida (EZ-55). Tablas 11 y 11-A.

Sin embargo, en la segunda revisión, estos fenómenos no se llegan a presentar en los escasos doce (12) pacientes, que siguen controlándose con Carbutamida, y únicamente en los pacientes sometidos a tratamiento con Tolbutamida, en total 52 pacientes.

TABLA 11

Cuadros de intolerancia que se presentaron durante el tratamiento con BZ-55 y D-860.

| | | | | |
|------------------|-------|-------|--------|-------|
| Alergia cutánea | 9 | — | 9.68% | — |
| Constipación | 2 | — | 2.15% | 1.37% |
| Náuseas | — | 1 | — | 0.69% |
| Leucopenia | 3 | — | 3.23% | — |
| Hipoglucemia | 1 | 1 | 1.07% | 0.69% |
| Infarto (muerte) | 1 | — | 1.07% | — |
| Totales | 16 | 4 | 17.20% | 2.75% |
| | BZ-55 | D-860 | | |

TABLA 11-A

Cuadro de intolerancia en 52 pacientes de la 2ª revisión tratados con D-860.

| | | |
|------------------------------|---|-------|
| Hipoglucemia | 2 | 3.85% |
| Constipación | 1 | 1.92% |
| Dolor y ardor epigástrico | 1 | 1.92% |
| Totales | 4 | 7.69% |

CAUSAS DE SUSPENSIÓN DEL FÁRMACO EMPLEADO.

En la tabla 12 se hace un resumen de los diversos factores que intervienen en la suspensión del fármaco empleado.

TABLA 12

Causas de suspensión del fármaco hipoglucemiante en 212 pacientes.

| | | |
|-----------------------------------|-----|--------|
| Falta de cooperación del paciente | 43 | 20.28% |
| Factores económicos | 20 | 9.43% |
| Infecciones | 10 | 4.72% |
| Cirugía | 1 | 0.47% |
| Falla secundaria | 3 | 1.42% |
| Falla primaria | 17 | 8.02% |
| Por innecesaria | 15 | 7.07% |
| Otras | 23 | 10.85% |
| Total | 132 | 62.26% |

TABLA 12-A.

Causas de suspensión del fármaco hipoglucemiante en 98 pacientes. 2ª Revisión.

| | | |
|-----------------------------------|----|--------|
| Por innecesaria | 4 | 4.08% |
| Aumento de peso | 4 | 4.08% |
| Intolerancia | 2 | 2.04% |
| Económicos | 2 | 2.04% |
| Falla secundaria | 12 | 12.24% |
| Infección | 1 | 1.02% |
| Cambio de medicación (P-607, DBI) | 3 | 3.06% |
| Total | 28 | 28.57% |

COMENTARIO.

Una vez analizados los resultados anteriores, podemos comentar, que la utilidad de ambo fármacos, en el control de la D. M., es evidente.

Los resultados favorables obtenidos en los pacientes, cuyas edades, se encontraban de los 30 años en adelante, nos hace pensar que uno de los hechos que hay que tomar en cuenta para fijar la mejor terapéutica de la D. M., reside en la edad. Estos medicamentos no se deben administrar, en pacientes jóvenes, o con D. M. Juvenil, (dentro de esta revisión tres casos de D. M. Juvenil, fueron tratados con el fármaco únicamente, sólo o unido a la insulina, y en todos ellos se tuvo que volver al empleo de la insulina para lograr un buen control).

Si tomamos en cuenta que estos fármacos no son sustituto de la insulina, y que por lo tanto, no deben ser utilizados en el tratamiento del coma diabético, o de la acidosis diabética, podemos concluir que su utilidad está ligada a aquellos pacientes, cuya producción endógena de insulina se encuentra relativamente poco disminuída.

Otros factores que apovarían el punto anterior, son: 1.— *Los requerimientos previos de insulina*, en efecto se nota que la frecuencia de buenos resultados es de 100%, en los pacientes que recibieron menos de 10 unidades diarias de insulina, y de 100% de fracasos en los pacientes que estuvieron recibiendo previamente 60 y más unidades diarias de insulina, para obtener su control; 2.— *el tiempo de evolución de la diabetes*, en el cual podemos observar, que la mayor distribución, de resultados clasificados como favorables, se encuentran en el grupo de menos de 5 años de evolución, (73.5%); 3.— *tiempo que estuvieron sometidos al tratamiento*

con *insulina*, aquí también encontramos una mayor frecuencia de éxitos, en el grupo que estuvo sometido al tratamiento insulínico, por menos de 5 años (70.3%).

Si tomamos el conjunto de los enfermos diabéticos que se analizaron al empezar el tratamiento (103 pacientes, tabla 5), se observa que el 34.95% (36 casos) de ellos correspondía a enfermos con exceso de peso, un 21.36% (22 casos), de ellos estaban en su P:I., y un 43.68% (45 casos) se encontraba por debajo de su peso ideal. Las drogas hipoglucemiantes son útiles en aquellos enfermos que tienen una diabetes moderada, es evidente que estos enfermos que tienen una diabetes moderada, se encuentran sobre todo en aquellos que son o fueron obesos. En efecto, la mayoría de las estadísticas señalan que el 70 a 80% de los enfermos con más de 40 años, de edad, responden a las drogas hipoglucemiantes del tipo de las sulfonamidas, esto, claro está en ausencia de infección u otro factor de "stress" imperante, que pueda hacer que estas drogas sean efectivas.

Debe considerarse, que a pesar de que con estas drogas se puede normalizar la glucemia de todos estos enfermos con diabetes moderada, no en todos está indicado su uso. Evidentemente, el tratamiento del diabético obeso lo constituye esencialmente la dieta de reducción. Sabemos que, la mayoría de estos enfermos que siguen la dieta y reducen su peso al ideal, no van a requerir otro tipo de medicación ya que su glucemia también se normaliza. Sin embargo, en la realidad vamos a encontrar un número importante de diabéticos obesos que siguen sólo parcialmente la dieta, y en los cuales cuesta enorme trabajo, reducirlos a su peso ideal. Ya en estas condiciones y después de haber hecho todos los esfuerzos para que el enfermo baje de peso, si su glucemia permanece elevada, está justificado añadir alguna de las drogas hipoglucemiantes, del tipo que estamos discutiendo. Cabe mencionar que es mejor retardar lo más posible su tratamiento con estas drogas, ya que una vez empezado, resulta todavía más difícil que el enfermo baje de peso.

En nuestra experiencia los resultados favorables obtenidos en los pacientes obesos, sometidos a tratamiento con fármacos hipoglucemiantes fue de 86.6% (entre buenos y excelentes), con 13.9% de fracasos; en los pacientes que se encontraban en su P. I., al iniciarse el tratamiento los resultados favorables fueron de 86.36%, con 13.63% de fracasos; y en los pacientes que se encontraban por debajo de su P. I., los resultados favorables fueron de 66.6% y los fracasos de 33.33%.

Por otro lado, la respuesta favorable o desfavorable que se obtenga, con estas drogas en buena parte depende de la actitud del enfermo hacia su dieta. Insistimos en que las drogas hipoglucemiantes, no constituyen un boleto a la libertad para el enfermo diabético. El enfermo debe seguir observando la dieta convenientemente, si no se desea que el número de fallas a las drogas sea mayor, es decir que estas drogas dejen de ser útiles.

A pesar del mejor control metabólico, el paciente diabético tratado con fármacos hipoglucemiantes, debe ser muy bien vigilado por su médico: él sigue siendo diabético. Es decir, que en algunas condiciones puede llegar a requerir insulina, sigue requiriendo de una dieta bien calculada, una buena instrucción sobre su enfermedad, y sus posibles complicaciones, y debe conocer que la obesidad constituye una enfermedad que puede acortar su vida.

Siguiendo el criterio de la American Diabetes Association,¹⁰ se deben dar las drogas hipoglucemiantes, en los diabéticos de mediana edad o mayores de edad, cuando la enfermedad es "benigna", particularmente en aquellos que tienen un requerimiento insulínico menor de 40 unidades por día, que tengan menos de 5 años de aplicarse insulina, que no desarrollen cetoacidosis fácilmente, y en los pacientes con sobre peso^{5, 18, 38, 61.}

Haciendo una comparación, en relación con los éxitos obtenidos con cada fármaco, pudimos observar un mayor porcentaje de éxitos con la Tolbutamida (89.65%), que con la Carbutamida (76.34%), diferencia que persiste en la segunda revisión, sin embargo es posible, que ambos medicamentos empleados convenientemente puedan ser igualmente eficaces y que esta diferencia en el porcentaje de éxitos sea debida al hecho de que la Carbutamida, se usa desde hace más tiempo, y por lo tanto aumentan las posibilidades de fracaso.

El número de pacientes, que pueden recibir el tratamiento con todo, es limitado. Es obvio, que el reemplazo de la insulina por un tratamiento oral es muy bien recibido por muchos diabéticos. Cuando este reemplazo es exitoso, el nivel de azúcar sanguíneo permanece más estable, que con la insulina. Por otra parte, existe sin lugar a dudas, menos probabilidades de hipoglucemia, cuando se da el tratamiento oral.

En nuestra experiencia sólo se presentaron 4 casos de hipoglucemia, teniendo que suspenderse la medicación en un solo caso, el paciente murió a consecuencia de un infarto, en los dos casos restantes los pa-

cientes continuaron con el fármaco hipoglucemiante, y una disminución en la dosis fue suficiente, para que no se volviera a presentar el fenómeno.

De los estudios experimentales, y de la experiencia obtenida, se puede concluir que las dosis más convenientes para el uso clínico, de estas drogas son las siguientes.

La Tolbutamida, puede prescribirse dando, en el primer día de uso, 3 gramos divididos en tres dosis; 2 gramos al segundo día, y de 1 a 1.5 gramos del tercer día en adelante. Esta droga, por su vida media corta, debe administrarse cuando menos dos veces al día, y las horas más convenientes son en el desayuno y en la comida^{10, 16, 18, 60,}

Las dosis de sostén, con esta droga, varían entre 5 y 2 gr. al día, las más frecuentemente usadas, de 1 a 1.5 gr. al día.

La Carbutamida se puede administrar en dosis de 2 a 2.5 gr. en el primer día; disminuyéndola después a 1.5 gr. y pasar a la dosis de mantenimiento que es de entre 0.5 y 1.5 gr.; las dosis de mantenimiento más frecuentes se encuentran alrededor de 1 g. al día^{9, 18.}

En vista de su vida media prolongada, basta administrar una sola dosis de Carbutamida al día, en la mañana.

En ningún caso pudimos observar, que un aumento en la dosis de sostén cuando no se obtenía una respuesta satisfactoria redundara en un mejor control o descenso de la glucosa.

Podemos agregar, que si después de un período continuado de tratamiento durante 15 días, no se obtiene un resultado satisfactorio, en el control de la D. M., no se obtendrán mejores beneficios posteriormente con la prolongación, de este período de tiempo.

En 212 pacientes que fueron tratados con fármacos hipoglucemiantes, los fenómenos de intolerancia se presentaron solamente en 20 pacientes de la primera revisión, (17.20% o sea 16 pacientes de 93 tratados con BZ155, y 2.75% ó sea en 4 pacientes de 145 tratados con D-860 en la primera revisión), y sólo en 4 pacientes de la segunda revisión tratados con D-860, (7.69% en 52 pacientes).

Los fenómenos de intolerancia, que más frecuentemente pudimos observar consistieron en alergia, hipoglucemia, constipación, cefalea, leucopenia, náusea, y vómitos. Solamente en dos casos, hubo necesidad de suspender el fármaco empleado.

Otras causas que se analizaron como factores, que contribuyen a la suspensión del fármaco hipoglucemiante son las siguientes: falta de cooperación del paciente (20.28%), la cual puede deberse a varias razones, entre

ellas, la desobediencia del paciente a las indicaciones médicas irrealizables en los casos especiales de esos enfermos, etc. y el más importante factor de todos los mencionados, es la situación económica del paciente en particular, (9.43%, primera revisión; 2.04% segunda revisión) que no le permite cubrir el precio elevado de estos fármacos.

Este factor económico se refleja también, en la imposibilidad de algunos pacientes, (22 casos en las dos revisiones), en continuar el tratamiento, debido a lo elevado del precio, ya que podemos calcular, que en general cuesta el doble que el tratamiento insulínico.

Suspensión por infección (4.72% primera revisión, y 1.02 segunda revisión); por cirugía (0.47%), hubo necesidad, de suspender la medicación hipoglucemiante, y volver al empleo de la insulina, para obtener un buen control.

¿Podría pensarse en estos casos, en una remisión de la enfermedad? Posiblemente sí, debida a un aumento en la producción endógena de insulina, por probable proliferación de las células B, aunque sólo experimentalmente, se ha podido comprobar una en los animales de laboratorio (ratas) tratados con estos fármacos.

En 15 casos (1.42% primera revisión y 12.45% segunda revisión), el fármaco empleado, dejó de ser útil (fallas secundarias) y hubo necesidad de recurrir al empleo de la insulina, para obtener un buen control. En estos casos se plantea el problema, de si esta falta de control o descontrol de la diabetes, se debe a un agotamiento de las células B, inducido por la estimulación repetida que sobre las mencionadas células produce el fármaco empleado; nosotros todavía no podemos emitir ninguna opinión, aunque sí podemos decir que no ha sido reportado en la literatura médica, ningún caso de agotamiento de las células B, debido a estimulación de estos fármacos.

Tres pacientes (3.06%, segunda revisión), en los cuales el control con Carbutamida, y Tolbutamida, no era suficientemente satisfactorio, se les cambió la medicación, a Cloropropamida (2 casos), y a DBI (1 caso).

Únicamente en dos casos, de pacientes a los cuales se les tuvo que volver a instituir el tratamiento insulínico, se notó disminución de sus requerimientos insulínicos posteriores, siendo en la mayoría de los casos este requerimiento posterior, igual o ligeramente mayor.

Otra pregunta que se plantea, es durante cuanto tiempo se puede tratar la diabetes en forma oral. En nuestra experiencia, tenemos pacien-

tes que llevan 52 meses (4 años, 4 meses) de tratamiento con estos fármacos, y continúan su control con ellos, y hasta el momento no se ha presentado o manifestado, ninguna complicación tardía ocasionada por estos medicamentos.

CONCLUSIONES.

1. El tratamiento de la D. M., por medio de los fármacos hipoglucemiantes (Carbutamida y Tolbutamida), es un procedimiento eficaz y de gran comodidad para el enfermo diabético.

2. El número de pacientes, que pueden recibir el tratamiento es con todo limitado.

3. El mayor número de éxitos, se logra en aquellos pacientes cuyos requerimientos previos de insulina fueron, de menos de 30 unidades diarias o nunca estuvieron sometidos a tratamiento insulínico previo.

4. Está indicado su tratamiento en pacientes diabéticos, obesos, a los cuales después de someterlos a una dieta estricta, su glucemia todavía permanece ligeramente elevada.

5. La dieta y el peso del paciente, sigue considerándose, de capital importancia en la obtención de un mayor número de éxitos.

6. Está contraindicado su uso, en pacientes con D. M. juvenil, coma o acidosis diabética. Se obtienen mayor número de éxitos en los pacientes de más de 40 años de edad.

7. Los fenómenos de intolerancia, son muy ligeros, con cualquiera de estas drogas; sólo en contados casos, hubo necesidad de suspender el tratamiento. La Tolbutamida es menos tóxica que la carbutamida.

8. Los niveles de glucosa en sangre, son más reducidos y menos fluctuantes, que con la insulina; por otra parte, existe menos peligro de choques hipoglucémicos.

9. En algunos enfermos, se ha podido suspender el fármaco hipoglucemiante, y continuar su control con dieta solamente.

10. Un aumento de la dosis de sostén, no produce en la mayoría de los casos, un mejor control de la glucemia. El tratamiento del fármaco aunado a la insulina, no produce mejores resultados en pacientes con D. M. juvenil.

11. La dieta sigue siendo, la parte más importante de tratamiento, en el paciente diabético.

12. Su costo sin embargo, sigue siendo elevado, para la mayoría de los pacientes de la clase media, su valor es casi el doble del insulínico.

RESUMEN

Se hace una exposición histórica, de los productos usados anteriormente en el tratamiento de la D. M., hasta el advenimiento de las sulfodrogas. Se comentan sus posibles mecanismos de acción, así como su farmacología y toxicidad.

Se dan las bases para la utilización de la Carbutamida y la Tolbutamida. Se señalan sus indicaciones y contraindicaciones; se establecen las dosis de administración.

Se exponen los resultados obtenidos en 212 pacientes con D. M., tratados con Carbutamida (93 casos), y Tolbutamida (145 casos). Se hacen algunas consideraciones importantes acerca del tratamiento dietético, y del peso del paciente al iniciarse el tratamiento.

Se hace una breve exposición, sobre los motivos de suspensión e intolerancia, en las drogas hipoglucemiantes empleadas.

En total, se obtuvieron resultados favorables en 71 pacientes tratados con Carbutamida (76.34%); y de 145 pacientes tratados, con Tolbutamida, se obtuvieron buenos resultados en 130 pacientes (89.65%).

REFERENCIAS

1. Gerald W. Sobel: 1958. *J. American Dietetic Association*. 34, Oct. (10).
2. Martin G. Goldner: 1958. *Arch. of Inter Med.* 102, 830-40.
3. Martin G. Goldner: 1957. *Diabetes*, 6, 259.
4. Marble, A.: 1958. *The Med. Clin. of North América*. 42, 1163..
5. Rochmiel Levine, Garfield G. Duncan. *Metab.* 1956. 5, 721.
6. Arthur R. Colwell: *Diabetes*, 1956. 5, 62.
7. Auguste Loubatières: *Ann of the New York Acad. of Sci.* 1957, 71, 4.
8. Rochmiel Levine, Gerald W. Sobel: 1957, 6, 263. *Diabetes*.
9. Houssay, B. A., and J. C. Penhos: 1956, 727. *Metab.*
10. Kirtley, W. R., Ridolfo, A. S., Roor M. A., R. C. Anderson: 1956, *Diabetes*, 5, 351.
11. Britz, I. B., Morton, J. V., Weisstein M. and Levine: 1956. *Metab.* 5, 744.
12. Jacques Berthet, Earl W., Sutherland and Maynard H. Makman: 1956. *Metab.* 5, 758.
13. Stanley Lang and Sol Sherry: *Metab.* 5, 733, 1956.
14. Robert H., Williams and Barbel W. Tucker. 1956. *Metab.* 5, 801.
15. Heineman A., Cohn C., Weinstein M. and Lavien R.: 1956. *Metab.* 5, 972.
16. Franke H. and J. Fuchs: *German Med. J.* 1956, 1, 1.
17. Achelis J. D. and Hardebeck P.: 1955. *Deutsche Med. Wenschr.* 80, 1455.
18. Bertram F., Bendfeldt E. and Otto H.: 1955. *Deutsche Med. Wenschr.* 80, 1455.

19. Arthur R. Colwell, Jr., John a. Colwell and Arthur R. Colwell, Sr. 1956. *Metab.* 5, 749.
20. Szucs., S. M. D., and Tiszai, A., Szeged. 1958. *Diabetes*, 7, 288.
21. Funnell R., Arai, Y. E. Pratt. C. Halad, Jr. and Elrich H. 1956. *Metab.* 5, 778.
22. Albert W., Renold, Albert, I., Winegrad, E. Rudolf. 1956. *Metab.* 5, 757.
23. Rafelsen O. J. 1959. *Metab.* 8, 195.
24. Glenn, E. Mortimore, Vincent, C. Di Raimondo and Peter H. Forsham. *Metab.* 5, 840.
25. Goetz, F. C. Gilbertsen A. S. and Josephson V. 1956. *Metab.* 5, 788.
26. John A., Moorhouse and Robert M. Kark. 1956. *Metab.* 5, 840.
27. Tomhaxe, W. G. and Kuhl, M. J. 1960. *Arch. of Intern Med.* 106, 345.
28. John A., Tolloch, 1958. *Diabetes* 7, 316.
29. Thomas F. Shelley, Johnny Cincotti, Edward Margulies and Thomas F. Frawley. 19th Ann. Meeting American Diabetes Association. 22 Abstract. 1959.
30. Marble A. *Diá Méd.*, B. Aires. 1959. 31, (26), 653.
31. Laurence W. Kinsell, George D. Michaels, Frederick R. Brown, Jr. and Roger W. Friskey. *Metab.* 1956. 5, 864.
32. Arthur Mirsky, Gladys Perisutti and Daniel Diengott. 1956. *Metab.* 5, 156.
33. Zubirán S., Domenge L., Escobar I.: 1956. *Rev. Invest. Clin.* 8, 353.
34. Perry Mc Cullagh, E., and Herbert W. Goebert Jr. 1959. *Diabetes*, 8, 315.
35. Stefan S., Fajans et al. *Metab.* 5, 820, 1956.
36. Dulin, W. E., and W. L. Miller Jr. 1959. *Diabetes*, 8, 199.
37. Bruno W. Volk, Shirley Weinsense'd, Sydney S.: Lazarus and Martin G. Goldner. *Metab.* 1956. 5, 894.
38. Bander A. 1959. *Dtsch. Med. W'chr.* 84, 996.
39. Auguste Loubatières. *Ann of the New York Acad. of Sci.* 1959, 74, 413.
40. Ernst P. Pfeiffer, Margret Pfeiffer, Hand Ditschuneit, Change-Sn Ahn. 1957. *Ann of the New York Acad. of Sci.* 71, 4.
41. Robert C., Anderson, Harold M. Worth and Paul N. Harris. 1957. *Diabetes.* 6, 2.
42. Robert W. Cox., Elaine D. Henley, Trinyl B. Fergus and Robert H. Williams, 1956. *Diabetes.* 5, 358.
43. Leslie J. P. Duncan and Joyce D. Baird. 1960. *Pharmacological Reviews*, 12, 91.
44. Per Schambye. *Diabetes.* 1957, 6, 146.
45. Robert E. Tranquada, David. H. Solomon, Josiah Brown and Ruth Greene. *Endocrinology.* 1960, 67, 293.
46. Thomas H. McGavack, Winifred Seegers, Helmut O. Haar, Josef Enzinger, and Vernon O. Erk. *Ann. of the New York Acad. of Sci.* 1957, 71, 268.
47. Orinase. Oral Hypoglucemic Agent (U-2043, The Upjohn Company. Kalamazoo. Michigan. Feb. 1956.
48. Sirek, A., Otakar V. Sirek., Y. Henus and C. H. Best. 1959. *Diabetes* 8, 284.
49. Sirek A., Otakar V. Sirek., J.: *Logothetopoulos and C. H. Best.* 1959. *Metab.* 8, 577-84.
50. Alfred Bander. 1959. *Annals of the New York Acad. of Sci.* 82, 508.
51. Freinkel N., Ingbar S.: 1959. *Endocrinol.* 64, 6, 1002.
52. Domenge L.: *El uso clínico de las drogas Hipoglucemiantes derivadas de las sulfonilureas.* (por publicarse).

53. Richard A., Field, Bernari March. 1959: *American Practitioner Digest of Treatment*, 10, 1568.
54. Kirtley W. E. 1957. *Diabetes* 6, 72.
55. Alexander Marb e and R. Camerini Dávalos. *Ann. of the New York Acad. of Sci.* 1957, 71, 239.
56. Achelis J. D.: *Diabetes* 6, 40, 1957.
57. Donovan O. D. J. 1957. *Diabetes* 6, 280.
58. Drey, N. W., Karl, Taussing, R. Rubin, R. A. Joshi and H. T. Blumenthal. 1959. *Metab.* 8, 676.
59. Williams M. Mc Lamore, G. M. Fanelli, S. Y. Pán, G. D. Laubach. 1959. *Ann. of New York Acad. of Sci.* 75, 443.
60. Creutzfeldt, W., Ehrhart, R. Marx., Maske. 1956. *Ger. Med. Monthly* 1, 224.
61. Garfield G., Duncan, Charles L. Joiner and Charles T. Lee. *Metab.* 1956, 5, 964.