

11227
700 09

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
Hospital Regional 1o. de Octubre

1º Bº
Jef. Investigación
Dr. Miguel...
I. S. S. T. E.
ISSSTE
SUBDIRECCION MEDICA
ABR. 27 1987
H. G. 1100. DE OCTUBRE
DEPTO. DE ENSEÑANZA

**UTILIDAD ACTUAL DE LAS SULFONILUREAS EN EL
TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS INSULINO
NO DEPENDIENTE (Tipo II)**

TESIS DE POSTGRADO

En la Especialización de:

M E D I C I N A I N T E R N A

Dr. Sergio E. Rodríguez E.

ASESOR: DR: SALVADOR IBARRA M.



MEXICO, D. F.

**TESIS CON
VALIA DE ORIGEN**

1987



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

- I.- INTRODUCCION
- II.- CONSIDERACIONES SOBRE LA DIABETES MELLITUS INSULINO NO DEPENDIENTE - (Tipo II)
- III.- HISTORIA
- IV.- SULFONILUREAS
 - A) FARMACOLOGIA
 - 1. Química
 - 2. Tipos de Sulfonilureas
 - 3. Mecanismos de acción y efectos extrapancreaticos
 - 4. Duración de acción, destino- y excreción
 - 5. Interacción medicamentosa
 - 6. Toxicidad
 - 7. Contraindicaciones
 - 8. Preparados y dosis
 - B) APLICACIONES TERAPEUTICAS
 - C) FRACASO TERAPEUTICO
- V.- CONCLUSIONES
- VI.- BIBLIOGRAFIA

I.- INTRODUCCION

La diabetes mellitus es un padecimiento tan antiguo como la civilización, es también una "enfermedad de la civilización y del medio urbano, aun que menos marcada en el medio rural".

Se considera como un trastorno crónico del metabolismo debido a la falta absoluta o relativa de insulina, la cual puede cursar solo con datos químicos, manifestaciones clínicas de grado variable y a largo plazo generar complicaciones sistémicas.

En 1979 se hace una nueva clasificación, de la cual 2 grupos son los mas frecuentes y centro de nuestra atención: 1) DIABETES MELLITUS TIPO I o INSULINODEPENDIENTE 2) DIABETES MELLITUS TIPO II o INSULINO NO DEPENDIENTE.

Es claro el hecho, de que en la Diabetes Mellitus Insulino Dependiente, existe resistencia a la insulina, esto es válido sean obesos o no.

La terapia con tabletas se ha practicado por más de dos décadas y con resultados satisfactorios, a pesar de que se pretendió discontinuar las sulfonilureas años atrás.- Actualmente su uso ha ganado confianza por las facilidades en cuanto a su manejo.

Se pretende en este trabajo revisar bibliografía reciente y algo del pasado sobre las sulfonilureas, con el fin de conocer el nuevo grupo de las sulfonilureas, así como su uti

lidad terapéutica actual.

II.- CONSIDERACIONES SOBRE DIABETES MELLITUS

Se ha progresado en la clasificación de la Diabetes Mellitus, en categorías separadas, es de recordarse nomenclaturas usadas en las décadas anteriores como DIABETES MELLITUS JUVENIL Y DIABETES MELLITUS DEL ADULTO.

La clasificación actual es realizada por THE NATIONAL DATA GROUP(7) de la siguiente manera :

1. DIABETES MELLITUS IDIOPATICA
 - Tipo I o Insulinodependiente
 - Tipo II o Insulina no Dependiente
2. DIABETES SECUNDARIA
 - Enfermedades Pancreáticas
 - Aumento de Producción Hormonal
 - Drogas
 - Receptores Anormales
 - Síndromes Genéticos
3. DIABETES GESTACIONAL

Las dos subclasificaciones de la Diabetes Mellitus -- Idiopática, representan la gran mayoría de los paciente -- y son a las que haremos mención para los fines que se pretenden.

DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE o TIPO I.- Este grupo tiene la característica de presentarse en personas menores de 30 años, sin antecedentes familiares.- Se han propuesto etiologías autoinmunes y virales, así como influencias ambientales y genéticas.- Si se estudia al

inicio de la enfermedad, se pueden detectar anticuerpos -
contra los componentes de las células pancreáticas insu-
lares, básicamente el citoplasma.

Hay una asociación entre la Diabetes Mellitus Insuli-
no no Dependiente y los antígenos leucocitarios de histo-
compatibilidad (HLA) específicamente, en los locos B(B8 y-
B15) y D(DN3 y DN4) del cromosoma humano 6, esto hace su-
poner que hay mecanismos de inmunidad, mediados por vía hu-
moral y celular, que participan en la etiología de la en-
fermedad.- También se han efectuado estudios en humanos y
animales que apoyan la influencia viral.

Independientemente de la posible causa, este grupo se-
caracteriza por ausencia de producción de insulina, lo --
cual hace comúnmente una diabetes labil y con tendencia a
la cetosis, además que necesariamente requiere tratamiento
con insulina. (7,19,22,52,53)

DIABETES MELLITUS INSULINO NO DEPENDIENTE O TIPO II.-
El padecimiento se presenta después de los 40 años, con an-
tecedentes familiares, se asocia en un 60 a 90% con perso-
nas obesas y el resto no obesos.

Los individuos con este tipo de diabetes tienen celu-
las beta funcionales, como lo prueba la presencia en el -
plasma de Insulina Inmunoreactiva y Péptido C.- sin em-
bargo, se ha considerado que ha pesar de la presencia de
insulina, existe resistencia a la acción de ésta.

Esta bien establecido, que los receptores para la insulina, están alterados en la Diabetes Mellitus.- En general el número de receptores para la hormona parecen estar inversamente relacionados con la concentración plasmática de la insulina, quizás, que ésta última pueda ser capaz de disminuir el número de receptores propios.- En la obesidad y en la Diabetes Mellitus insulino^o no dependiente, puede haber disminución del número de receptores, asociados con hiperinsulinemia. (15,19,30,34,40)

En el Cuadro 1 que presentamos podemos ver las - causas de resistencia a la insulina.

Cuadro 1 CAUSAS DE RESISTENCIA A LA INSULINA	
1)	PRODUCTO SECRETORIO ANORMAL DE LAS CELULAS BETA - Molécula anormal de insulina - Conversión incompleta de proinsulina a insulina
2)	ANTAGONISTAS DE LA INSULINA CIRCULANTES - Concentración elevada de hormonas con trarreguladoras, por ejemp. hormona de crecimiento, cortisol, glucagon o catecolaminas - Anticuerpos contra insulina - Anticuerpos contra el receptor de insulina
3)	DEFECTOS DE LOS TEJIDOS EFECTORES - Defectos del receptor de insulina - Defectos postreceptor

La producción de insulina, le da a la enfermedad -- una estabilidad metabólica, raramente cursan con cetosis- requieren tratamiento con dieta, reducción o mantenimiento de peso, hipoglucemiantes y posiblemente en alguna época de su evolución, insulina. (19,22,7,28,46,52,52)

Existen criterios establecidos por THE NATIONAL DIABETES DATA GROUP (22,19) para el diagnóstico de la Diabetes Mellitus, con base a la glucosa plasmática en ayunas o la prueba oral de tolerancia a la glucosa, esto es de la siguiente manera en ausencia de embarazo :

- Concentración plasmática de glucosa en ayunas- mayor de 140 mg/dl en mas de una ocasión.
- Síntomas clásicos de Diabetes Mellitus e hiperglicemia mayor de 200 mg/dl .
- Prueba oral de tolerancia a la glucosa, con niveles de glucosa en plasma a las 2 hs mayor de 200 mg/dl .

Se diagnostica la Diabetes Gestacional, cuando ocurren o se rebasan dos o mas criterios de las cifras siguientes de acuerdo a la prueba de la tolerancia oral a la glucosa :

AYUNAS : 105 mg/dl
1 HORA : 190 mg/dl
2 HORAS : 165 mg/dl
3 HORAS : 145 mg/dl

Estas son las únicas cifras que no han sido actuali

zadas por el comite.

III.- HISTORIA

Janbon y cols. (Francia 1942) durante estudios clínicos del tratamiento de la fiebre tifoidea, descubrieron -- que una sulfonamida (p-amino-benzeno-sulfonamidoisopropil-tiadiazol) inducía a la hipoglucemia.- El colega de Janbon, Loubatieres (1957) efectuó el descubrimiento fundamental, que el compuesto no ejercía efecto hipoglucémico -- en el animal completamente pancreatetectomizado, y sugirió -- que la acción era el resultado de la estimulación del pán -- creas para secretar insulina.

No hubo aplicación práctica de estos hallazgos, hasta -- que Franke y Push, aprovecharon el descubrimiento de -- que el agente antibacteriano Carbutamida disminuía la -- glucemia en pacientes tratados por enfermedad infecciosa, estos autores demostraron la aparente utilidad de la Carbutamida en el tratamiento de la Diabetes Mellitus.

Poco después se introdujo el compuesto Tolbutamida, -- esta sustancia no es antibacteriana, es menos tóxica que -- la Carbutamida y pronto se hizo popular para el tratamien -- to de los pacientes diabéticos.- La Tolbutamida es un -- miembro de la clase de agentes hipoglucemiantes orales -- llamados Sulfonilureas. (4,9,22,46)

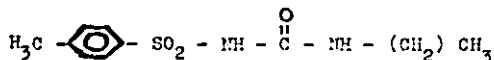
Otro grupo de compuestos, las Biguanidas, se desarro -- lló con independencia de los Sulfonilureas.- Histórica -- mente el desarrollo comenzó con el descubrimiento en --

1918 por Watanabe(Alemania),de que la Guanidina causaba - hipoglucemia en ratas.- La Fenformina se introdujo a la practica clínica en los Estados Unidos de America en 1956 y en 1973 a la venta, y se usó durante varios años,pero - ahora se ha retirado del comercio de los Estados Unidos - de America debido en particular a su tendencia a causar - severa acidosis lactica. (9,51)

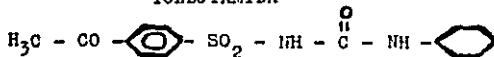
IV.- SULFONILUREAS

A) FARMACOLOGIA :

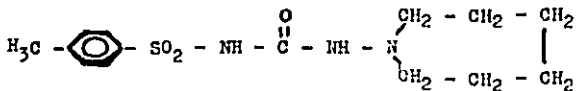
1. QUIMICA.- Muchos compuestos de sulfonilureas ejercen actividad hipoglucemiante.- Los preparados de venta comercial son TOLBUTAMIDA, ACETOHEXAMIDA, TOLAZAMIDA Y CLORPROPAMIDA, que tienen la siguiente fórmula estructural :



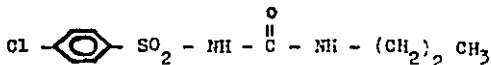
TOLBUTAMIDA



ACETOHEXAMIDA



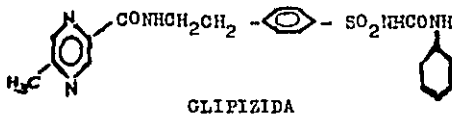
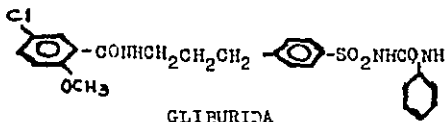
TOLAZAMIDA



CLORPROPAMIDA

Varios miembros de una segunda generación de sulfonilureas, se encuentran actualmente en evaluación clínica.- Estos agentes son en general, más potentes, que las drogas de la primera generación.- De

estas drogas son GLIBURIDA o GLIBENCLAMIDA Y GLIPIZIDA, que han sido recientemente aprobadas para su empleo en los Estados Unidos de America, sus -- formulas estructurales a continuaci3n se mues -- tren :



Todos los compuestos efectivos son arilsulfonilureas, se ha modificado la estructura para perder el efecto antibacteriano y reducir la toxicidad. (1,9,11,20)

2. TIPOS DE SULFONILUREAS.- Se conocen hasta ahora -- dos generaciones, PRIMERA Y SEGUNDA GENERACION, de esta ultima como se mencion6, no todas son aceptadas en el mercado y algunas de ellas continuan -- siendo estudiadas, a continuaci3n se anotan las -- dos generaciones :

COMPUESTOS DE PRIMERA GENERACION: Tolbutamida, -- Clorpropamida, Tolazamida y Acetohexamida

COMPUESTOS DE SEGUNDA GENERACION : Gliburida, Glicipizida, Glibormurida, Glicozida y Gliquidona

3. MECANISMOS DE ACCION Y EFECTOS EXTRAPANCREATICOS.- La resistencia a la insulina es un dato fisiopatológico común en los pacientes con trastornos de la tolerancia a la glucosa y los diabéticos insulino no dependientes.- (30,34,40) Por lo cual para poder actuar las sulfonilureas es necesario que el páncreas conserve la capacidad de secretar insulina.

La terapéutica con sulfonilureas tiene influencia, en las ya conocidas fases de la secreción de insulina, tanto en condiciones basales como por estímulos de los alimentos.- Esto se logra mediante la estimulación del tejido insular, sin embargo esto debe ser considerado como un evento a corto plazo.- Un gran número de estudios han demostrado actualmente que durante la administración crónica, una fracción significativa de la acción hipoglucemiante de las sulfonilureas puede deberse a Acciones Extrapancreaticas.- En realidad, la biosíntesis de la insulina puede disminuir y los tejidos periféricos se vuelven más sensibles a una cantidad determinada de hormona secretada, posiblemente debido a un incremento del número de receptores para la insulina o a cambios -

en los acontecimientos posteriores a la unión de la insulina .- Se han registrado efectos extra - pancreaticos de las sulfonilureas en diversos or ganos, incluyendo hígado, tejido adiposo y músculo y algunos de estos efectos podrian potenciar los efectos de la insulina. (11,45)

Aunque el mecanismo molecular de acción de - estos agentes se desconoce, se han llevado a cabo observaciones relevantes como es estudios In Vi - tro, en las cuales se observa que activan a la -- Adenilciclase e inhiben a la 3,5 Monofosfato de - adenosina intracelular, esta respuesta ha sido re - petida en las células beta, cerebro, corazón, hígado, riñones, pulmones y plaquetas, sin embargo no - se ha considerado que esta acción sea responsa - ble de la estimulación de las células beta para - la producción de insulina. (11)

Otra observacion, es que considerando el ante - cedente de la intervencion del calcio en la se - creción de insulina, este al penetrar al interior de la célula origina que los granulos que con - tienen insulina sean expulsados al espacio extra - celular. (22)

Por lo anterior se ha visto que las sulfonil - ureas parecen generar estímulo del flujo de cal -

cio hacia el interior de las células de los islotes. (9,22)

Finalmente puede existir algún efecto de las sulfonilureas sobre el control adrenérgico de la secreción de insulina, considerando que mediante un efecto alfadrenérgico se inhibe la secreción de dicha hormona al estímulo habitual de la glucosa plasmática.- Es de notar el efecto de estos hipoglucemiantes al poder inhibir la liberación de las catecolaminas. (9,22)

En cuanto al efecto de secreción de glucagón los resultados que se obtienen son contradictorios, algunos autores sugieren que la Tolbutamida puede incrementar la secreción de las células alfa, aunque éste puede estar enmascarado por la secreción de insulina. (9,19,22,28)

4. DURACION DE ACCION, DESTINO Y EXCRECION.- Las sulfonilureas en general son absorbidas en el intestino delgado y posteriormente pasan a la sangre unida a proteínas transportadoras, la diferencia más importante entre ellas con fines clínicos es la duración de su acción; en orden creciente son : Tolbutamida, Acetoxamida, Tolazamida, Glipizida y Gliburida, y Clorpropamida. (1,9,11,20,26, 33)

TOLBUTAMIDA es metilada rápidamente, se detecta en sangre a los 30 minutos de su administración oral las concentraciones máximas se alcanzan en 3 a 5 horas.- La droga está ligada a las proteínas del plasma y se oxida en el organismo a butil-p-carboxifenil sulfonilurea, se inactiva en el hígado y se excreta por el riñón.- La vida media es de unas 6 horas.- Dos y a veces tres dosis se requieren por día. (1,2,5,8,9,11,43)

TOLAZAMIDA es metabolizada mas lentamente por el hígado, produce 6 metabolitos, 3 son inactivados y 3 tienen acción hipoglucemiante.- La acción se inicia de 4 a 6 horas despues de recibirse y persiste a niveles significativos hasta de 15 horas, despues de una sola dosis.- Se excreta por el riñón y se requieren dos dosis diaria. (1,2,5,9)

ACETOHEXAMIDA se absorbe rápidamente, y se observa actividad hipoglucemiante maxima unas 3 horas despues de la ingestión .- La duración total de su acción es de 12 a 24 horas.- Gran parte de su actividad es imputable a un metabolito, la Hidroxihexamida- cuya vida media plasmática es de unas 6 horas; el compuesto original, Acetohexamida, tiene una vida media plasmática de 1.3 horas.- En personas con función renal y hepática normal se excreta más del 80%, en

gran parte como metabolitos, en 24 horas.- Se requiere dos dosis diarias. (1,11,9)

GLIPIZIDA se absorbe rápidamente y las concentraciones plasmáticas máximas se detectan entre 1 y 4 horas después de una dosis por vía oral.-

Esta muy unida a proteínas plasmáticas y su vida media es de 10 horas y los efectos hipoglucémicos -- pueden persistir durante 24 horas.- Es extensivamente metabolizada por el hígado, sobre todo para formar derivados hidroxilados inactivos; estos derivados son excretados por el riñón .- Se requiere de una sola dosis diaria en algunos pacientes.- La causa de la discrepancia entre la vida media de la droga y su -- duración de acción aparente no ha sido aclarada. (9, 11,20,33,35,41,46)

GLIBURIDA O GLIBENCLAMIDA se absorbe relativamente rápido y las concentraciones plasmáticas máximas se detectan a las 4 horas, esta muy unida a las -- proteínas plasmáticas.- La droga es excretada como -- metabolitos en iguales cantidades, en la bilis y en -- orina.- La vida media de la gliburida en el plasma -- es de unas 10 horas, y los efectos hipoglucémicos -- persisten durante 24 horas; por lo tanto la droga puede ser administrada en una sola dosis diaria, incluso dos en algunos pacientes.- La gliburida es 200 ve

ces más potente que la tolbutamida. (9,11,20,33,35,-
39,46)

CLORPROPAMIDA se absorbe rápidamente por el tracto gastrointestinal y se encuentra unida a las proteínas plasmáticas, se metaboliza en el hígado, y los metabolitos son excretados junto con la droga poco a poco. - La vida media de una dosis única es de aproximadamente 33 horas, pero este valor puede variar en forma considerable según el pH urinario, las concentraciones sanguíneas recién alcanzan una meseta a los 5 o 6 días. - La clorpropamida se da en una dosis diaria. (1,8,9,11,22,23)

También hacemos mención a pesar de no estar aceptadas en el mercado de los Estados Unidos de América la GLIBORNAMIDA se metaboliza en el hígado, el 30% de la dosis se excreta por heces y el 70% por la orina, su vida media es de 6 a 10 horas y se requieren de dos dosis, ocasionalmente tres. - GLICAZIDA con metabolismo hepático y excreción renal, con una vida media de 12 horas. - Se requieren dos dosis al día. - GLIQUIDONA tiene corta acción y su metabolismo es rápido - no se acumula en pacientes con falla renal, se metaboliza en hígado y se requiere de dos a tres veces al día antes de los alimentos.

En el Cuadro 2, se resumen las sulfonilureas, tan-

Cuadro 2

SULFONILUREA	FRECUENCIA DE METABOLISMO	MODO DE METABOLISMO	DURACION DE LA ACTIVIDAD
Tolbutamida	Rápido	Hepático	6-12 hs
Tolazamida	Rápido	Hepático	24 hs
Acetohexamida	Intermedio	Hepático	12-18 hs
Clorpropamida	No Metaboliza	Hepático/Renal	24-72 hs
Gliburida	Intermedio	Hepático	12-16 hs
Glipizida	Intermedio	Hepático	6-10 hs
Glibornurida	Intermedio	Hepático	8-16 hs
Glicozida	Intermedio	Hepático	12-18 hs
Gliquidona	Rápido	Hepático	2-4 hs

THE PHARMACOLOGY OF SULFONYLUREAS

Thomas G. Skillman M.D.

Jerome M. Feldman M.D.

February 1981

The American Journal of Medicine Vol 70

to de la primera generación como de la segunda, con su frecuencia de metabolismo, el sitio y la duración de su actividad.

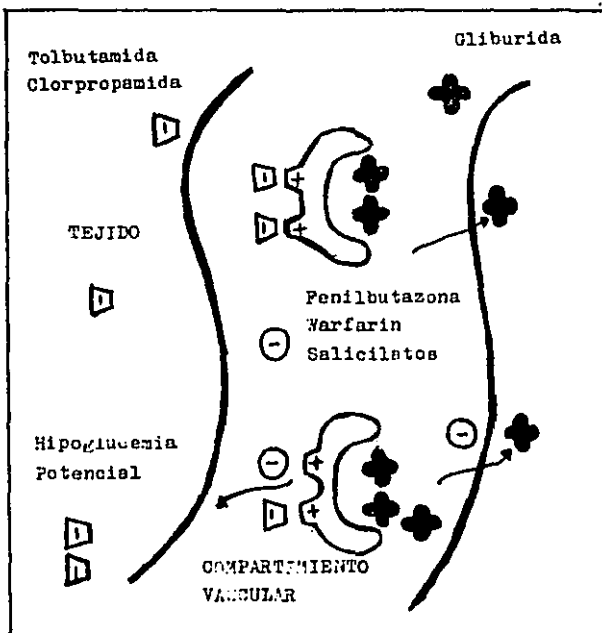
5. INTERACCION MEDICAMENTOSA.- Una vez que las sulfonilureas pasan al torrente sanguíneo, estas se fijan a -- las proteínas plasmáticas, básicamente a la albumina, esto es desde el punto de vista de polaridad, ya que la albumina se encuentra cargada positivamente y las sulfonilureas son negativas.

La actividad hipoglucemiante puede ser antagonizada por drogas como son por ejemplo Esteroides, Tiacidas, Catecolaminas, Acido Nicotínico y Anticonceptivos -- al disminuir la actividad insulínica. (11,22)

También su efecto hipoglucemiante se puede potenciar por los inhibidores de la MAO y por disociación -- en los sitios de unión de las sulfonilureas con la albumina por otras drogas como es Clofibrato, Warfarin, Sulfas y Fenilbutazona.- En la Figura 1 se aprecia el esquema de Bronw y Crooks para detallar la inter -- acción de drogas, tanto de la primera como de la segunda generación, esta situación fue publicada en Australia. (11,54)

La Fenilbutazona potencia la actividad de la -- Acetohexamida por que compete con metabolitos activos la L-hidroxihexamida, por mecanismos de excreción --

Figura 1



ESQUEMA DE BRONN Y GROOKS
 THE PHARMACOLOGY OF SULFONYLUREAS
 Skillman, Feldman
 February de 1981 The American Journal of Medicine

renal-tubular.- Tambien se describe que se bloquea - la oxidación de la Tolbutamida.- (43) Grandes dosis - de Aspirina pueden potenciar la actividad de Clorpropanida y retrasar su excreción urinaria, es de notar - que los salicilatos tienen poder hipoglucemiante aditivo.

Tambien existen medicamentos que alteran el metabolismo hepático de las sulfonilureas, prolongando la vida de estos compuestos, es el caso de la Difenilhidantoína, Rifampicina y la Cimetidina, de tal manera - que potencian el efecto hipoglucemiante.- El riesgo - mas importante de esto es la HIPOGLUCEMIA.- (40) Este efecto es mas notorio con las drogas de la primera generación debido a la marcada interacción de drogas , situación que es minima o nula con la segunda generación, ya que la molecula de estas ultimas son lipofílicas y el sitio de unión es diferente.

Otra interacción descrita básicamente con la primera generación (Clorpropanida) es el Síndrome Etabúgeno; en pacientes que ingieren la sulfonilurea y alcohol.- Esto fue propuesto por Podgiansky y Bressler 1968 (55) .- En la Figura 2 se explica el mecanismo del -- síndrome, en la cual la sulfonilurea inhibe la Aldehidohidrogenasa, enzima principal involucrada en - en el metabolismo del alcohol, lo cual trae como conse

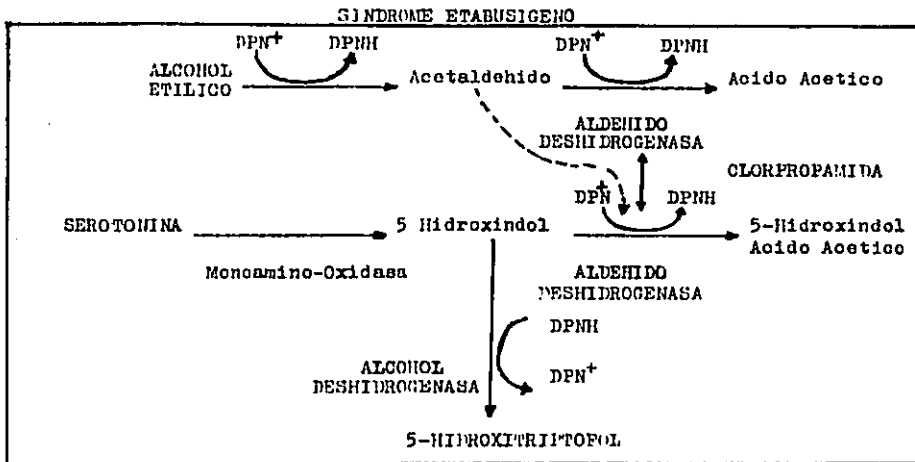


Figura 2
 THE PHARMACOLOGY OF SULFONYLUREAS; Skillman, Feldman
 February 1961 The American Journal of Medicine

cuencia incremento de la concentración de Serotonina en sangre, ocasionando una intolerancia al alcohol, que recuerda la reacción producida por el Disulfiram, que se caracteriza por rubor, palpitaciones y nauseas.- - (9,11,20,55)

6. TOXICIDAD.- Los efectos secundarios de la primera generación se presentan solo en un 3.2% de los pacientes y aproximadamente, el 1.5% de estos ha sido necesario retirar el medicamento. (9,22,28,46)

Las reacciones se clasifican de la siguiente manera : Hematologica 0.24% , Cutaneas 1.1% y Gastrointestinales 1.4%.

Las hematologica se describen del tipo de pancitopenia, asociadas a Tolbutamida y agranulocitosis con la Clorpropamida.

De las manifestaciones dermatologicas se describe eritema toxico y dermatitis exfoliativas, sobre todo en pacientes tratados con Clorpropamida.

Las manifestaciones gastrointestinales, incluyen - nauseas, vomitos, raramente sangrado de tubo digestivo - alto por gastritis e ictericia colestatica.-

Tambien se encuentra descrito, parestesias y tiní tus.- Se ha visto que la Tolbutamida pueden inducir - a una reducción de la incorporación de yodo a nivel - tiroideo, sin embargo no se ha observado hipotiroidis-

mo ni bocio.

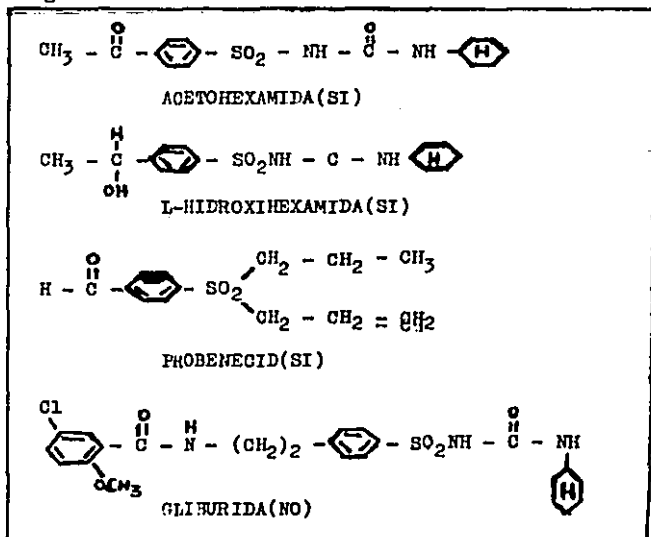
En algunos pacientes tratados con Clorpropamida se ha mostrado disminución del volumen urinario, en función de sensibilizar al tubulo renal a la secreción de Hormona Antidiuretica (HAD).- Este efecto es desde un punto de vista de estructura similar, entre esta sulfonilurea y el Clofibrate, que es el anillo benzeno clorinado, este mismo efecto se describe en pacientes que toman la droga hipolipemiante. (11)

Otra acción descrita y analizada por Yu et al. es el efecto uricosurico (11), no todas las sulfonilureas tienen este efecto.- La investigación de Aceto hexamida y Probenecid indicaron que la primera es de estructura similar a la segunda, en base al anillo ciclohexil, esta situación no es valida para la Tolbutamida, Tolazamida (56) y la segunda generación de sulfonilureas.- En la Figura 3 se aprecia la estructura y relación de las drogas para el efecto uricosurico.-

En cuanto a la segunda generación de sulfonilureas poca experiencia se tiene en cuanto a los efectos descritos, sin embargo la incidencia es menor y algunos de estos posiblemente nulos.

Cualquiera de las sulfonilureas pueda causar reacciones de HIPERGLUCEMIA, incluyendo el estado de

Figura 3



THE PHARMACOLOGY OF SULFONYLUREAS

Skillman, Feldman

February 1981 The American Journal of Medicine

coma.- Aunque generalmente no son graves, se conocen varios casos mortales.- Los episodios hipoglucémicos pueden durar varios días y entonces requieren la administración repetida o prolongada de glucosa.- Las reacciones se ha producido después de una sola dosis después de varios días de tratamiento o de meses de administración de la droga.- Casi todos los casos se observan en pacientes mayores de 50 años, y son mas probables en personas con deterioro de la función hepática o renal .- La sobredosis o la ingesta inadecuada o irregular de alimentos pueden iniciar la hipoglucemia.- (21) Estos agentes tampoco se recomiendan durante el embarazo sobre todo a dosis altas por su efecto teratogenico. (8,9)

Ha quedado controvertido su efecto (Tolbutamida) sobre complicaciones cardiovasculares (VOPD) hasta el momento. (8,9)

7. CONTRAINDICACIONES.- En resumen se dice que la terapéutica con sulfonilureas se encuentra contraindicada en las siguientes situaciones (1, 8, 20, 22, 35, 46, 47, 48) :

- DESCONTROL METABOLICO AGUDO
- DIABETES MELLITUS TIPO I
- DIABETES MELLITUS BRITILE
- DIABETES MELLITUS E INFECCION
- DIABETES MELLITUS Y CIRROSA

- PACIENTES QUE SON TRATADOS CON DIETA
Y ALCANZAN PESO IDEAL Y CONTROL
- NIÑOS
- DISFUNCIÓN HEPÁTICA O RENAL
- EMBARAZO Y LACTANCIA

8. PREPARADOS Y DOSIS.- El deseo de encontrar un agente oral seguro y efectivo para el control de la Diabetes Mellitus ha sido compartido por el médico y el paciente.- Muchos agentes han sido investigados para actividad hipoglucémica, pero solo dos compuestos han llegado a ser disponibles, Las Biguanidas ya retiradas del comercio en los Estados Unidos de América, aunque en algunos otros países de América y Europa aun son comerciales y Las Sulfonilureas de primera y segunda generación.

En los Cuadros 3 y 4 encontramos las sulfonil ureas disponibles comercialmente, rango de dosis, intervalo y la equivalencia terapéutica.

Después de haberlos revisado podemos ver que los tiempos de vida son variables, en función de ello los intervalos de dosis, así como su potencia varía de drogas de primera generación a drogas de la segunda - esto seguramente es de aplicación terapéutica en la Diabetes Mellitus Insulino no Dependiente, considerando como elementos de control la glucosa plasmática menor de 130 mg/dl ; glucosuria no mas de 6 gr./lt. y-

82

Cuadro 3

PRIMERA GENERACION

NOMBRE GENERICO y COMERCIAL	PRESENTACION mg.	DOSIS RANGO mg.	INTERVALO DE DOSIS X 24 HS.	EQUIVALENCIA TERAPEUTICA- mg.
TCIDINTAMIDA (Restinon, Artosin)	500 mg.	500-3000 mg.	2-3 veces	1000
CLORPROPANIDA (Diabinese)	100 y 250 mg.	100-500 mg.	1 vez	250
TOLAZAMIDA (Tolinase)	100, 250 y 500 mg.	100-750 mg.	1-2 veces	250
ACETOHEXAMIDA	250 y 500 mg.	500-1500 mg.	1-2 veces	500

THE PHARMACOLOGY OF SULFONYLUREAS

Thomas G. Skillman M.D., Jerome M. Feldman M.D.

February 1981

The American Journal of Medicine

Cuadro 4

SEGUNDA GENERACION

NOBRE GENERICO y COMERCIAL	PRESENTACION mg.	DOSIS RANGO mg.	INTERVALO DE DOSIS X 24 HS.	EQUIVALENCIA TERAPEUTICA- mg.
GLIBURIDA (Daonil, Euglucon)	5 mg.	2.5-20 mg	2 veces	5
GLIPIZIDA (Glibinase, Minodiab)	5 mg.	2.5-20 mg	2 veces	5
GLIBORNURIDA (Glutril)	12,5 mg.	12.5-100 mg.	2-3 veces	12.5
GLIOAZIDA (Diamycron)	80 mg.	80-240 mg.	2-3 veces	80

THE PHARMACOLOGY OF SULFONYLUREAS

Thomas G. Skillman M.D., Jerome M. Feldman M.D.

February 1981

The American Journal of Medicine

y de ser posible, de acuerdo a los recursos, determinación de hemoglobina glucosilada con valores entre 7 y 8%. - (47,17,20,10,11)

B) APLICACIONES TERAPEUTICAS :

El principio fundamental en que se apoyan todas las formas de tratamiento antidiabético es la noción de -- que existe desequilibrio entre la insulina proveniente de la fuente endógena y la cantidad de la hormona que -- los tejidos blancos, necesitan para conservar la distribución y movilización normal de hidratos de carbono , -- grasas y proteínas.

Para que estos fenómenos metabólicos sean normales -- es preciso que exista equilibrio entre el suministro y -- la demanda de la hormona. - En la Diabetes Mellitus Insu -- lino no Dependiente (Tipo II), en la que obesidad y resis -- tencia a la hormona están presentes en 80% más de los -- pacientes, está aumentada la demanda de insulina frente -- a una capacidad secretoria disminuida (aunque no agota -- da) de las células beta). - Por lo tanto el tratamiento -- desde hace años atrás, al igual que ahora se encamina a -- disminuir la demanda de la hormona mediante la Dietote -- rra, que incluye ingestas hipocalóricas con el propósi -- to de reducir el peso corporal o en su defecto mantener -- lo, por otro lado la actividad física y de fracasar o --

de ser insuficientes estas medidas se emplean las sulfonilureas.

Considerando que nuestro objetivo es la utilidad terapéutica actual, es conveniente analizar en forma rápida, el aspecto dietético y la actividad física.

La dieta es piedra angular del tratamiento de todos los enfermos diabéticos, ello es válido tanto si se emplea tanto insulina como sulfonilureas.- La dietoterapia trata de alcanzar la normoglucemia y el peso ideal corporal, ya que la frecuencia de obesidad es hasta de un 80%, en el resto se trata de mantener el peso ideal.

Al normalizarse el peso disminuye la demanda de la hormona endógena y mejora la tolerancia a la glucosa, es bien conocido el hecho de que la adiposidad ocasiona resistencia a la insulina, lo cual se invierte al normalizarse el peso.

Recientemente se ha revalorado el aspecto dietético para los diabéticos, por lo cual la distribución calórica tradicional en los alimentos se ha modificado, ya que al agregar fibra comestible (Carbohidratos no absorbibles), se reduce la pérdida urinaria y se abate la glucosa post-prandial.- Sin embargo hay que considerar la cantidad útil de la fibra que son de 10 a 15 gr por comida, su sabor no es muy agradable y la aceptación por parte del paciente como parte del tratamiento. (24, 35,)

El ejercicio se encomienda como parte del tratamiento del diabético, es un auxiliar valioso, más no un sustituto de control de la glucemia, conociendo tanto el efecto de hiperglucemia como el de hipoglucemia.- Debe fomentarse como un medio para disminuir los requerimientos de insulina y mejorar los niveles de glucemia plasmática, siempre y cuando no exista contraindicación cardiovascular.- (50,48)

Finalmente nuestro centro de atención, es el papel de los hipoglucemiantes orales (Sulfonilureas) en el tratamiento de la Diabetes Insulina no Dependiente; se ha revalorado ampliamente desde el informe en 1970 del UNIVERSITY GROUP DIABETES PROGRAM (U.G.D.P.) que se refería a aumento de la mortalidad por problemas cardiovasculares, básicamente toxicidad al miocardio, lo cual es controvertido en la actualidad. (1,8,9)

Durante la década anterior los hipoglucemiantes orales se consideraban moderadamente eficaces y algunos optaron por no emplearlos, si no indicar la insulino-terapia en este tipo de pacientes diabéticos.- Sin embargo, dada la facilidad de administración, la falta de efectos colaterales frecuentes y el tipo predominante de población diabética originaria, que el tratamiento no se abandonara.

La utilidad clínica está limitada por la necesidad-

de que exista reserva endogena de insulina, por lo cual - no tiene aplicacion en la Diabetes tipo I o Insulino no-Dependiente.- Por lo tanto las sulfonilureas se recomiendan en pacientes sintomaticos, en lo cuales despues de un intento enérgico por controlar la glucemia plasmática - a base de dieta y reduccion de peso, estas medidas fracazan. (49)

Es necesario contemplar la potencia entre la primera y segunda generacion de sulfonilureas, ya que la potencia superior de esta ultima, implica una alternativa de empleo terapéutico, despues del uso de la primera generacion, teniendo en cuenta la glucemia plasmática, la glucosuria y la hemoglobina glucosilada siempre que sea - posible, como parametros de control metabolico, antes del empleo de la insulino terapia.- (11,12,20,35,37,46,47) No sin antes pensar en las ventajas como menos o nula interaccion medicamentosa, al igual que los efectos colaterales.

Se han realizado estudios con la segunda generacion - basicamente con Glicazida, en forma reciente; en la cual - se pone de manifiesto la disminucion de la adhesividad - y agregacion plaquetaria, aumento de la actividad fibrinolitica y disminucion de los factores de coagulacion, esto se uramente es util para los pacientes con vasculopatia diabética, aunque esta situacion para algunos autores

no esta bien definido. (18,32,27)

O) FRACASO TERAPEUTICO :

Los pacientes cuya Diabetes Mellitus no se ha controlado con sulfonilureas desde el inicio del tratamiento, experimenta el FRACASO PRIMARIO, que seguramente guarda relación a ausencia de producción de insulina por las células beta.

Aquellos pacientes cuya Diabetes Mellitus sea regulada durante un mes o mas después de comenzar el tratamiento con sulfonilureas y que después de ello presentan imposibilidad para mantener control metabólico, sufren el FRACASO SECUNDARIO, esto ocurre en aproximadamente 25 a 40% de los casos y en relación a progresión de la incapacidad secretoria de las células beta, esta situación es mas frecuente en el sexo femenino. - Un 10% aproximado de los pacientes que recibieron tolbutamida al cabo de 8 a 10 años de haber iniciado el tratamiento aun sostiene control metabólico adecuado.

La frecuencia de este ultimo tipo de fracaso puede ser muy grande con cualquier agente elegido, sin embargo al tratar de llenar el criterio de fracaso secundario - debemos eliminar factores que generen hiperglucemia como infecciones, endocrinopatías, transgresión dietética, que el paciente no lleve su tratamiento y medicamentos que como efecto secundario ocasionen hiperglucemia. (9,1,22,35,-

22,10,23)

V.- CONCLUSIONES

Posterior de analizar todo lo anterior y considerando los objetivos del trabajo podemos concluir las siguientes situaciones :

- 1.- Las sulfonilureas se emplean en el tratamiento de la Diabetes Mellitus desde hace varios años, cuando el padecimiento se clasificaba como problema del adulto, hasta la clasificación de Diabetes Mellitus Insulino no Dependiente o Tipo II.
- 2.- El tratamiento ha sido eficaz por mas de tres décadas, a pesar de los controvertido de su uso por el informe realizado por la U.G.P.D. en la década de los setenta , en la cual se tiende al desuso, sin embargo actualmente continuan empleandose.
- 3.- Estas drogas son utiles solamente en la Diabetes Mellitus Insulino no Dependiente, en la cual hay producción de insulina por las células beta y tiene como característica la resistencia a la acción de la insulina.
- 4.- Se conocen los mecanismo de acción de las sulfonilureas para el control de la Diabetes tipo II como es el aumento temporal de la secreción de insulina, potenciación de la acción hormonal y aumento

to del numero de receptores, de esta situación se se desprende su utilidad terapéutica.-

- 5.- Solo deben emplearse las sulfonilureas en aquellos pacientes en que el control metabólico falla con dietoterapia y reducción de peso, sin embargo a plazo variable también existe fracaso terapéutico sin importar el tipo de sulfonilurea que se este empleando.
- 6.- Existe una nueva segunda generación de sulfonilureas, dos de ellas bien aceptadas en los Estados Unidos de America como es la Glibenclamida o Gliburida y la Glipizida.- Otras de ellas aun en estudio.
- 7.- Estos nuevos productos comparados con la primera generación, en cuanto a efectos tóxicos e interacción de drogas, son mínimos o nulos por ejemplo el Síndrome Etilusígeno, que se observa con la Clorpropamida y no con la segunda generación.
- 8.- Desde el punto de vista de potencia esta segunda generación es más potente que la primera, por ejemplo la Glibenclamida es 200 veces más potente que la Tolbutamida, lo cual nos proporciona una alternativa terapéutica después del empleo de la primera generación antes de la insulina te-

rapia.

- 9.- Algunos productos nuevos como lo es el Glicazide-- se le ha encontrado propiedades para prevenir complicaciones vasculares, estas habituales ha largo -- plazo, sin embargo a este respecto hay dudas para algunos autores.
- 10.- Por ultimo decimos que el tratamiento de la Diabetes Mellitus Insulino no Dependiente o Tipo II, no solamente es dietetico, con la nueva modalidad de ingreso de la fibra, higienico, si no tambien medicamentoso (Sulfonilureas o Insulina) con el fin de mantener una via metabolica adecuada y niveles normales de glucemia.

VI.- BIBLIOGRAFIA

- 1.- THE ORAL, HYPOGLYCEMIC AGENTS
A. Merble, P. White, R.F. Bradley
Joslin's Diabetes Mellitus
Lea y Febler Philadelphia 1971
- 2.- MEDICINA INTERNA TOMO I
Harrison
Editorial Prensa Medica Mex.
5a. Edicion Español 1977
- 3.- POTENTIATION OF INSULIN ACTION : A PROBABLE MECHANISM
FOR THE ANTIDIABETIC ACTION OF SULFONYLUREA DRUGS
Lebovitz H.E., Feinglos M.N., Bucholtz H.K., et al.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 1977;45:601-614
- 4.- THE EFFECT OF CHRONIC ORAL ANTIDIABETIC THERAPY ON -
INSULIN RESPONSES TO A MEAL
Tealikian E.M., Dunphy T.W., Bohannon N.V. et al.
Diabetes 1977;26,314
- 5.- MEDICINA INTERNA TOMO II
Farreras, Rozman
Editorial Marin S.A.
8a Edicion 1976
- 6.- SULFONYLUREA DRUGS : MECHANISM OF ANTIDIABETIC ACTION
AND THERAPEUTIC USEFULNESS
Lebovitz H.E., Feinglos M.E.
Diabetes Care 1978;1:189-198
- 7.- CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF DIABETES MELLITUS --
OTHER CATEGORIES OF GLUCOSE INTOLERANCE
National Diabetes Data Group
Diabetes Vol. 28 December 1979
- 8.- ENDOCRINOLOGIA
Mazzaferrri
Editorial Fondo Educativo Interamericano S.A. 1978

- 9.- THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS
Goodman and Gilman
MacMillan Publishing Co. Inc.
Seven Edition 1986
- 10.- MANUAL OF MEDICAL THERAPEUTIC
Jeffrey J. Freitag M.D. , Leslie W. Miller M.D.
Little Brown and Company Boston
23rd Edition 1980
- 11.- THE PHARMACOLOGY OF SULFONYLUREAS
Thomas C. Skillman M.D., Jerome M. Feldman M.D.
The American Journal of Medicina, February 1981, Vol 70
361-372
- 12.- EFFICACY AN SAFETY OF ORAL HIPOGLYCEMIC AGENTS
Seitzer H.S.
Ann. Rev. Med.;31,261,1980
- 13.- INSULIN ACTTON
Michael P. Czech Ph. D.
The American Journal of Medicine, January 1981, Vol 70
142-148
- 14.- THE PANCREATIC ISLETS IN DIABETES
Willy Gepts M.D., Philip M. Lecompte
The American Journal of Medicina, January 1981, Vol 70
105-113
- 15.- MECHANISMS OF INSULIN RESISTANCE IN OBESITY AND NONIN-
SULIN-DEPENDENT(Type II) DIABETES
Jerrold M. Olefsky M.D., Orville G. Kolterman M.D.
The American Journal of Medicine, Vol 70;151-170, Janua-
ry 1981
- 16.- INSULIN SECRETION IN DIABETES MELLITUS
Michael A. Pfeifer M.D., Jeffrey B. Halter M.D., Daniel
Forte Jr. M.D.
The American Journal of Medicina, March 1981, Vol 70, 579-
587

- 17.- THE CLINICAL UTILITY OF GLYCOSYLATED HEMOGLOBIN
 Lois Jovanovic M.D., Charles H. Peterson M.D.
 The American Journal of Medicine, February 1981, Vol 70,
 331-336
- 18.- SULFONYLUREAS AND PLATELET FUNCTION
 Klaff L.J., Kernoff L., Vinik A.I. et al.
 The American Journal of Medicine, 1981, 70, 627
- 19.- THE MEDICAL CLINICS OF NORTH AMERICA
 Diabetes Mellitus
 W.B. Saunders Co
 Nov. 1982
- 20.- NEW DRUGS
 ORAL HYPOGLYCAEMIC AGENTS
 Norman Peden, Ray W. Newton, John Feely
 British Medical Journal, Vol 286, 14 may 1983, 1564-1567
- 21.- HIPOGLYCAEMIA
 Peter J. Watkins
 British Medical Journal, Vol 285, 24 Jul 1982, 278-279
- 22.- ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM
 Philip Felig
 MacGraw-Hill Inc. U.S.A.
 One Edition 1981
- 23.- MEDICINE FOR THE PRACTICING PHYSICIAN
 J. Willis Hurst
 Eutherford Publishers Inc. 1983
- 24.- FURRA DIETETICA
 D.J.A. Jenkins
 Hoechst Servicio Bibliografico, Vol 1, No. 1, Julio 1984
- 25.- MANUAL DE TERAPIA MEDICA
 J. W. Campbell, M. Friese
 Editorial Salvat, 5a Edicion, 1984

- 26.- METABOLIC EFFECTS OF SULFONYLUREAS DRUGS A REVIEW
Groop L.
Ann. Clin. Res., 1983, 15 Suppl 37, 16-20
- 27.- HYPOGLYCEMIC AND MICROVASCULAR PROPERTIES OF GLICLAZIDE: A REVIEW OF THE LATEST INTERNATIONAL STUDIES
Lesobre B
Sem. Hop. Paris, 1983, Jun 16, 59(24), 1827-1833
- 28.- TRATADO DE ENDOCRINOLOGIA
P.H. Williams
Editorial Interamericana
6a. Edicion 1984
- 29.- ACUTE AND CHRONIC EFFECTS OF SULFONYLUREA DRUGS ON PANCREATIC ISLET FUNCTION IN MAN
Pfeifer M.A., Halter J.B., Judzewitsch R.G., Beard J.C.
Diabetes Care 1984 May-Jun, 7 Suppl 1, 25-34
- 30.- THE IMPACT OF SULFONYLUREA TREATMENT UPON THE MECHANISMS RESPONSIBLE FOR THE INSULIN RESISTANCE IN TYPE II DIABETES
Kolterman O.G., Olefsky J.M.
Diabetes Care 1984 May-Jun, 7 Suppl 1, 81-88
- 31.- CELLULAR LOCI OF SULFONYLUREA ACTIONS
Lebovitz H.E.
Diabetes Care 1984 May-Jun, 7 Suppl. 1, 67-71
- 32.- GLICLAZIDE
Holmes B., Heel R.C., Brogden R.N.
Drugs 1984 Apr, 27(4), 301-327
- 33.- ORAL HYPOGLYCAEMIC AGENTS. AN UPDATE
Assel A.C., Marble A.
Drugs 1984 Jul, 28(1), 62-78
- 34.- INSULIN RESISTANCE IN TYPE II DIABETES. RECEPTOR AND POST-RECEPTOR ASPECT
Purrello F., Trischitta V., Vigneri R.
Minerva Endocrinol., 1984, Apr-Jun, 9(2), 221-228

- 35.- CURRENT THERAPY
Rakel
W.B. Saunders 1985
- 36.- EFFECTS OF ORAL SULFONYLUREAS ON THE SPECTRUM OF -
DEFECTS IN NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS
Owens D.R.
The American Journal of Medicine, Aug 23 1985, 79(26)
27-32
- 37.- SULFONYLUREAS IN THE TREATMENT OF DIABETES MELLITUS
Gerich J.E.
Mayo Clin. Proc., Jul 1985, 60(7), 439-443
- 38.- TREATMENT STRATEGIES FOR PATIENTS WITH NON INSULIN-
DEPENDENT DIABETES MELLITUS
Boden G.
The American Journal of Medicine, Aug 23 1985, 79(28)
23-26
- 39.- PHARMACOKINETICS AND METABOLIC EFFECTS OF GLIBENCLAMIDE
AND GLIPIZIDE IN TYPE 2 DIABETICS
Groop L., Groop P.H.
Eur. J. Clin. Pharmacol. 1985, 28(6), 697-704
- 40.- INSULIN RESISTANCE
Truglia J.A., Livingston J.N., Lockwood D.H.
The American Journal of Medicine, Aug 23 1985, 79(2B)
13-22
- 41.- GLIPIZIDE
Lebovitz H.E.
Pharmacotherapy Marzo-Apr 1985, 5(2), 63-77
- 42.- GLUCOSE REGULATION IN NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES
MELLITUS. INTERACTION BETWEEN PANCREATIC ISLETS AND
THE LIVER
Halter J.B., Ward W.K., Porte D. Jr., Best J.D.
The American Journal of Medicine, Aug 23 1985, 79(2B)
6-12

- 43.- THE EFFECT OF AGING ON PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF TOLBUTAMIDE
Ikezami H.
Nippon Ronen Igakkai Zasshi 195 May, 22(3), 218-223
- 44.- EFFECT OF FOOD AND TABLET AGE ON RELATIVE BIOAVAILABILITY AND PHARMACODYNAMICS OF TWO TOLBUTAMIDE PRODUCTS.
Olson S.C., Ayres J.W.
J. Pharm Sci. Jul 1985, 74(7), 735-740
- 45.- CURRENT CONCEPTS OF THE PANCREATIC AND EXTRAPANCREATIC MECHANISMS OF THE ACTION OF PERORAL HYPOGLYCEMIC SULFONYLUREA
Poltorak V.V., Gladkikh A.I.
Probl. Endokrinol., Mar-Apr 1985, 31, 76-85
- 46.- PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE
Harrison's
MacGraw-Hill Book Co.
Eleventh Edition 1986
- 47.- ORAL SULFONYLUREAS FOR THE TREATMENT OF TYPE II DIABETES AN UPDATE
Shank W.A. Jr., Morrison A.D.
South Med. J. Mar 1986, 79(3), 337-343
- 48.- INCREASED INSULIN RECEPTORS AFTER EXERCISE IN PATIENT WITH INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS
Pedersen O., Berck-Nielsen H.
N. Engl. J. Med. 1980, 302, 681
- 49.- ORAL HYPOGLYCEMIC AGENT UPDATE
Kroll L.P., Chabot V.A.
Clin. North. Am. 1978, 62, 681
- 50.- THE ROLE OF IJS L R IN THE METABOLIC RESPONSE TO EXERCISE AND FUEL IN DIABETIC MAN
Zinman B., Vranic M.
Diabetes 1979, 28(Suppl 1), 76

- 51.- SERUM PHENFORMIN ASSOCIATED LACTIC ACIDOSIS
Conlay L.A., Karam J.H., Matin S.B.
Diabetes 1977, 26, 628
- 52.- DIABETES MELLITUS ; PROGRESS AND DIRECTIONS
Jay S. Skyler M.D., George P. Cahill Jr. M.D.
The American Journal of Medicine, January 1981, Vol 70
101-104
- 53.- ABC OF DIABETES; TYPES OF DIABETES
Peter J. Watkins
British Medical Journal, 5 June 1982, Vol 284, 1690-1692
- 54.- DISPLACEMENT OF TOLEBUTAMIDE, GLIBENCLAMIDE, AND CHLOR--
PROPAMIDE FROM SERUM ALBUMIN BY ANIONIC DRUGS
Brown K.P., Crooks M.J.
Biochemical Pharmacol 1976, 25, 1175, 1178
- 55.- BIOCHEMICAL BASIS OF THE SULFONYLUREA-INDUCED ANTABUSE
SYNDROME
Podgajny H., Bressler R.
Diabetes 1968, 17, 679-683
- 56.- HYPOGLYCEMIC AND URICOSURIC PROPERTIES OF ACETOHEXA-
MIDE AND HIDROXYHEXAMIDE
Yu T., Beryer L., Gutman A.B.
Metabolism 1968, 17, 309-316