

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

HIPOGLUCEMIANTES ORALES
SULFONILUREAS Y BIGUANIDAS

T E S I S

Que para obtener el título de:

QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO

p r e s e n t a
CARLOS GERARDO HERRERA REY

México, D. F.

1973



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.

A la memoria de mi Padre,
que con su ejemplo me condujo
hasta la meta que hoy alcanzo,
sabiendo que sería su mas
grande anhelo

A mi Madre por su gran amor
que me impulsó a seguir
adelante

A mis Abuelos

A mi hermana Rebeca
que con su esfuerzo y ejemplo
logré alcanzar mi meta

A mi hermana Marisela
por su gran ayuda

A mis hermanos Raúl
y Jorge con cariño

A todo aquellos que con su contribución
lograron que ya no fuera un vacío por
llenar sino un mensaje por difundir

A los Sres. Médicos del servicio
de Reumatología del H. G. y a los
del servicio de Neumología del
H. E. T. del C. M. N. del I. M. S. S.

A quien leyere.

CAPITULO I

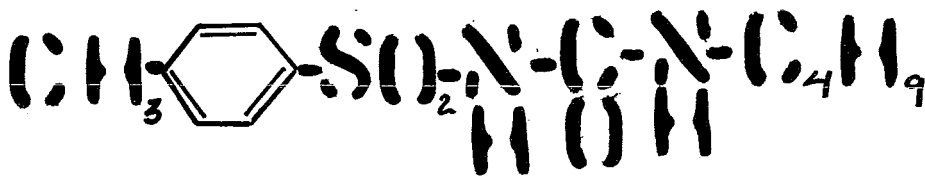
La realización de este trabajo tiene como objeto el proveer a los interesados de las acciones de los hipoglucemiantes orales facilitándole la fuente original pues aunque existen trabajos al respecto, estos no dan las referencias originales o dan solo parte de ellas.

Se escogieron las sulfonilureas y biguanidas que son las más utilizadas en nuestro medio. De las sulfonilureas se escogieron la tolbutamida, 1-butil-3-(p-tolilsulfonil)urea, siendo el compuesto de elección para el control de diabetes y que sirve de referencia, la acetohexamida, N-(p-Acetilfenilsulfonil)-N'-Ciclohexilurea, de duración media. La tolazamida, 1-(Hexahidro-1-H-azepin-1-il)-3-(p-tolilsulfonil)urea, también de duración intermedia, por último, la cloropropamida, 1-(p-clorofenil)sulfonil-3-propil-urea, que es de acción prolongada. La glibenclamida es actualmente muy usada por poseer una potencia mayor que cualquiera de su tipo, sin embargo, no se estudia aquí pues ya se hace con la cloropropamida.

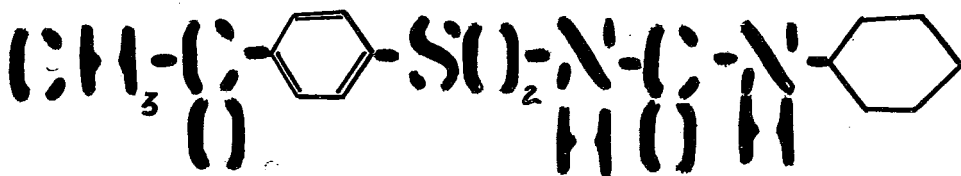
La carbutamida y la metahexamida no se estudian debido a: la primera a su acción tóxica y la metahexamida por tener efectos hepatotóxicos a dosis solo levemente arriba de su dosis terapéutica efectiva (37, 38).

De las biguanidas, se escoge la fenformina, N'-beta-fenetil biguanida, por ser el principal compuesto.

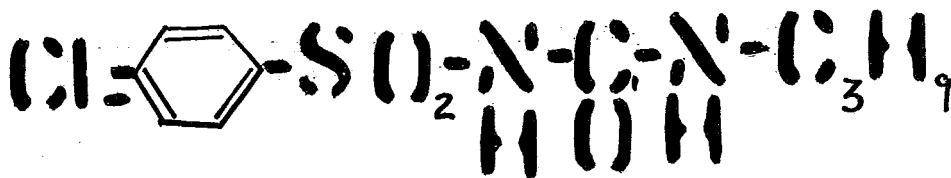
TOLBUTAMIDA



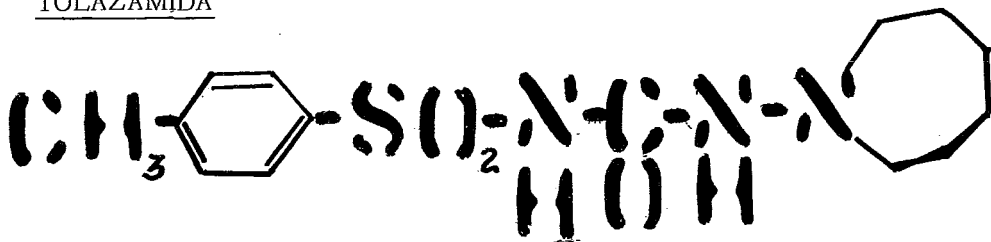
ACETOHEXAMIDA



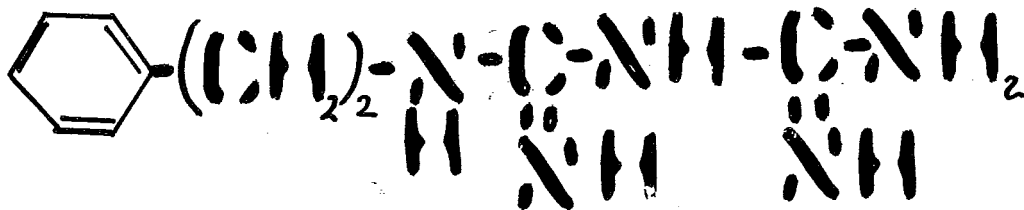
CLOROPROPAMIDA



TOLAZAMIDA



FENFORMINA



CAPITULO II

La historia de la Diabetes puede ser dividida de acuerdo con Allen, en cuatro períodos: el período inicial el cual nos daba la descripción clínica de la enfermedad, el período diagnóstico (Willis Dobson, Cawley), el período de tratamiento empírico y el período experimental, el cual empieza con los trabajos realizados por Claude Bernard, y prosigue hasta la fecha.

La antigüedad de la Diabetes, es puesta de manifiesto en el papiro de Ebers. Se le atribuye una antigüedad de al menos 1500 años antes de J. C. fecha en la cual se encuentran prescripciones para detener la poliuria, siendo esta la primera referencia a la enfermedad.

Pocos siglos después (1350-1250 años antes de J. C.) en el papiro de Heast y el papiro de Berlín de Brugsch se encuentran referencias a la poliuria.

Alrededor del siglo II de la era cristiana, el gran médico griego Artaeus de Cappadokia, nos da la primera descripción clínica completa de la Diabetes, llamándola por este nombre.

Siglos después, al llegar la medicina árabe a su clímax Avicenna o Ibn-Sina (950-1037) a quien se le da el título de "princeps doctorum" nos da una excelente descripción de la Diabetes en su famoso trabajo "Cannon". Menciona el carácter dulce de la orina.

En el siglo XVI, Paracelsus (1493-1541), de Suecia descubre un polvo blanco al evaporar orina del diabético, Thomas Willis (1621-1675) escribe su "Pharmaceutice Rationalis" abriendo nuevos campos al estudio de la Diabetes al decir que la orina de los diabéticos contenía azúcar o miel. Con esto se distinguió la Diabetes mellitus de la Diabetes insipida que no presenta glucosuria.

Mathew Dobson en 1766 informa que lo dulce del suero y la orina era debida a la presencia de azúcar.

Posteriormente Thomas Cawley sugiere en 1788 que la Diabetes puede presentarse cuando el páncreas ha sido suficientemente seccionado basandose en que los casos de Diabetes estaban relacionados con atrofia del páncreas.

Dentro de los fisiólogos que más aportaron para el conocimiento de la Diabetes está Claudio Bernard (1813-1878) quien llegó a la conclusión de que la Diabetes es un desorden del metabolismo normal, es debido al hígado.

A mediados del siglo XIX, Minkowski (1858-1931) observó que al practicar la pancreatometomía en perros, éstos presentaban síntomas de Diabetes mellitus.

A raíz de esto se iniciaron estudios sobre este órgano y fué Paul Langerhans (1849-1888) quien informó, en un corte de páncreas en 1869 los bien conocidos islotes, a los que Language fué

el primero en llamar "Islotes de Langerhans" en 1893, y quien llegó a la conclusión de que se trata de la parte endocrina del mismo.

Hacia el año de 1902 Opie informó que en las autopsias de diabéticos se observaba una degeneración hialina de los islotes y en 1916 Sir Edward Sharpey Shafer basado en los experimentos de Mac Callum quien al ligar a los conductos pancreáticos no apreciaba síntomas de Diabetes mellitus aún cuando el páncreas se atrofiaba, sugiriendo el nombre de "Insulina" para esta hormona hipotética, pensó que los islotes secretaban una sustancia que controlaba el metabolismo.

Posteriormente, después del descubrimiento de la insulina por Banting y Best, se vino a establecer una relación causa efecto entre la insulina y la Diabetes mellitus. Esto trajo como consecuencia el desarrollo de investigaciones en las que se lograron grandes avances y se conoció mas a fondo la relación de las glándulas endocrinas dentro del curso de la Diabetes mellitus.

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS A TRAVES DE LA HISTORIA

Al principio los médicos sugirieron un cambio en la dieta para tratar al paciente diabético pero fueron otro tipo de profesionales los que daban la dieta como Herodoto, Pitágoras e Hipócrates, en

el Talmud, en el Susruta y Vaghata, etc. En la edad media las dietas estaban encaminadas a sostener la belleza corporal pero desafortunadamente, no hubo un paso adecuado en el campo debido a la ignorancia en Química y Fisiología.

En el período inicial y en la edad media nos sorprenden las maravillosas descripciones que hacen de la Diabetes y como habían fallado fatalmente en su tratamiento.

No fue sino hasta que el gran médico inglés John Rollo (1809) publicó su famoso estudio "An Account of Two Cases of Diabetes Mellitus with remarks as they arose during the progress of the cure" (Una relación de dos casos de Diabetes Mellitus con observaciones de como se desarrollan durante la curación), que da como base de la cura de la Diabetes a la dieta, que puede ser considerado como la primera aportación de importancia en el tratamiento de la Diabetes.

Después de Rollo, Bouchardat recomienda el uso de grasas frescas en lugar de carbohidratos. El médico Frederic Madison Allen, de los Estados Unidos de América incluye en su famoso trabajo "Starvation Treatment" (Tratamiento en Ayunas) la proposición de que después de varios días de tratamiento sin carbohidratos y al alcanzar el nivel normal de glucosa se proporcione esta en cantidades pequeñas, (10g. al día).

Lo que vino a revolucionar el tratamiento de la Diabetes-

fué el descubrimiento de la insulina junto con su aislamiento además de su uso terapéutico, logrando así que la Diabetes dejara de ser una enfermedad necesariamente mortal. Sin embargo se presentaron problemas posteriores como eran las inyecciones cuatro veces en 24 horas, la dificultad en el control del metabolismo de los carbohidratos, de tales dificultades y otras muchas como la intolerancia del organismo a la hormona, abrieron nuevos campos a la investigación. Hans Christian Hagedan propone el uso de insulina-protamina que presenta actividad durante 48 horas. Junto a la insulina se encuentran otros compuestos tales como las sulfoniluréas y los antibióticos que son auxiliares en el tratamiento de la Diabetes.

TRATAMIENTO ORAL DE LA DIABETES

La insulina vino a solucionar el problema del tratamiento de la Diabetes mellitus. Sin embargo, vino a aclarar que la Diabetes no siempre es resultado de una falta de insulina, ya que otros factores también pueden influir: por la desnutrición o bloqueo de la acción insulínica y todo el conjunto del complejo sistema metabólico de los carbohidratos en los cuales intervienen varias glándulas.

Por estas y otras razones se busco un sustituto de la insulina. Watanabe fué el primero en 1918 en observar que la guanidi

na producía una caída definitiva del azúcar sanguíneo en conejos pero producía síntomas neurotóxicos. En 1926-27, Frank modificó la molécula para poder eliminar este efecto, tratando de conservar la acción hipoglucémica y la firma alemana Schering produjo la "Sintalina". Este fué el primer medicamento oral para el tratamiento de la Diabetes pero fué rápidamente desechado por su falta de efectividad para sostener los niveles bajos de azúcar sanguíneo y sus problemas digestivos colaterales.

J. C. Davis en 1952 observó que la administración de la sintalina (Decametilen guanidina) incluía un cambio degenerativo en las células de los islotes de Langerhans de conejo normal.

Por modificaciones a la sintalina se obtuvo un agente hipoglucemiante que se conoció con el nombre de DBI, (Fenformina), siendo este de acción prolongada. Otro compuesto de la guanidina, la isoamilenil-guanidina (Galegin), fué probado en diabéticos pero fué descartado porque poseen un alto grado de toxicidad y muchos efectos colaterales.

En 1942, Janbon investigó los efectos clínicos de la p-amino-bencen-sulfonamido-isopropil-tiadiazol (IPTD), encontrando una acción hipoglucemiante semejante al de la sulfonamida, pero observó que causaba la muerte por choque hipoglucémico debido a que era eliminado muy lentamente. Debido a los efectos tóxicos reportados por

Janbon de IPTD este medicamento no es utilizado para uso prolongado - en el hombre.

Frank y Fuch en 1955 llevaron a cabo experimentos clínicos con una nueva sulfonamida para el tratamiento de enfermedades infecciosas. Sus investigaciones revelaron que este producto bajaba el nivel sanguíneo de azúcar por lo que se preveía que en un futuro se usase en el tratamiento de la Diabetes. Era la N-Sulfanil-N' butil carbamida (Carbutamida) conocida después como BZ55 con los nombres comerciales de Invesoly Nadisan. Beringer y Linderer hicieron observaciones importantes de que el BZ55 es generalmente efectiva en diabéticos adultos pero en diabéticos jóvenes, normalmente no se obtienen buenos resultados.

Por este tiempo algunas casas alemanas, tales como la casa Farbwerke Hoechst AG llevó a cabo observaciones clínicas con otro compuesto hipoglucemiante de este tipo. Esta sustancia la D 860 (tolbutamida), parecida al BZ55 (carbutamida), pero difiere entre esta y al IPTD en que cambia el grupo p-amino del anillo bencénico por un grupo metilo. Por esta diferencia estructural no tiene acción antibacteriana. Este compuesto es la N-(4-metil-bencen-sulfanil)-N-butil-urea (tolbutamida).

Desde 1955 cientos de compuestos con acción antidiabética han sido sintetizados por la Farbwerke Hoechst, Las pruebas de tole-

rancia han sido llevadas a cabo con especial cuidado ya que un medicamento que ha sido tomado por un paciente durante muchos años debe ser virtualmente inofensivo.

Fue entonces posible, dentro de un corto tiempo combinar el máximo de experiencia y la investigación clinicoanalítica. A pesar del escepticismo inicial casi 4 millones de diabéticos se han estabilizado con los hipoglucemiantes orales, su vida ha empezado a facilitar-
lo, la inyección de insulina diaria ha sido abolida y sus condiciones son fácilmente obtenidas como la terapia con insulina y en ocasiones mejorada (1).

La Diabetes mellitus es una enfermedad crónica del metabolismo de los carbohidratos que resulta fundamentalmente de la deficiencia de insulina o trastorno en la acción de la misma. Desde el punto de vista metabólico se caracteriza principalmente por hiperglucemia y glucosuria fluctuante, de larga duración, con trastorno secundarios en el metabolismo de proteínas y grasas.

A pesar de la mejoría en cuanto a diagnóstico y tratamiento, la Diabetes sigue siendo una de las diez causas principales de muerte.

FRECUENCIA

La Diabetes mellitus es sobre todo enfermedad del quinto y sexto decenio de la vida, aunque un 5% comienza en el primer decenio y algunos raros casos en etapa avanzada.

Es indudable que la enfermedad se transmite como carácter mendeliano recesivo. Cuando ambos padres son diabéticos virtualmente todos los hijos heredaran la enfermedad. Se calcula que hay un 50% de probabilidades, por lo menos, de presentar enfermedad, cuando uno de los padres y miembros de la otra familia del progenitor lo padecen. Sin embargo, se ignora si la transmisión genética actúa por virtud de que se heredan desequilibrios hormonales por mediación de mediación de mecanismos enzimáticos intracelulares deficientes o por otro mecanismo. Nueve de cada diez diabéticos son obesos por lo cual la re-

lación que guardan la Diabetes y la obesidad no puede depender por completo del azar. Aunque no se ha dilucidado la relación precisa de los dos trastornos, en general se acepta que la obesidad puede actuar como factor desencadenante en los predispuestos genéticamente a la Diabetes. En realidad, la disminución de peso a veces corrige la hiperglucemia y la glucosuria.

ETIOLOGIA

No se conoce la base del trastorno del metabolismo glucídico, aunque se acepta que las perturbaciones metabólicas principales dependen de la deficiencia de insulina en comparación a la necesidad corporal, se ha comprobado, que además de la insulina pancreática guardan relación íntima con el desarrollo del estado diabético la hormona del crecimiento de la hipófisis y los esteroides suprarrenales. En consecuencia, puede presentarse Diabetes cuando se trastorna el equilibrio normal entre estas tres glándulas.

LESIONES

El páncreas en el diabético adulto presenta hialización y fibrosis, en un 66% de los casos, vascularización hidrópica (glucógena) infiltración línfocítica, neurosis supurada aguda y desgranulación de las células beta de los islotes de Langerhans.

En los riñones podemos encontrar cualquiera de las cinco -

lesiones siguientes:

1. Nefrosis glucógena
2. Nefrosis grasa o diabética
3. Pielonefritis aguda
4. Arteriosclerosis hialina, también llamada nefrosclerosis benigna.
5. Glomerulosclerosis nodular, mejor conocido con el nombre de enfermedad de Kimmelstiel-Wilson.

Una de las lesiones más graves de la Diabetes es la aparición de arteriosclerosis generalizada debido a la gran cantidad de grasa que se encuentra en la circulación. Las lesiones hepáticas se presentan como metamorfosis grasa e infiltración glucógena. En los ojos se presenta la participación retiniana que puede ocurrir en las diabetes descompensadas de larga duración; en este tipo de Diabetes se presentan alteraciones degenerativas en nervios periféricos, a veces en médula espinal y puede observarse desmielinización y fibrosis en placas.

CURSO CLINICO

Desde el punto de vista clínico, los diabéticos presentan de manera característica la triada: polifagia, polidipsia y poliuria. Por la incapacidad de metabolizar normalmente los carbohidratos ingeridos, se consume mayor cantidad de alimento y, simultáneamente,

se moviliza demasiada grasa de los depósitos. La polidipsia se atribuye a la deshidratación producida por la glucosuria, con la duresis osmótica consiguiente.

Además de la triada clásica, puede haber pérdida de peso, fatiga fácil, infecciones repetidas de la piel y vías urinarias, prurito, sobre todo vulvar, alteraciones retinianas y, en casos avanzados, degeneración de nervios periféricos (neuritis diabética) con trastornos en los reflejos tendinosos. Si bien estos datos clínicos son más o menos patognomónicos en el caso bien definido, la Diabetes benigna y los pacientes en etapa incipiente de la enfermedad pueden presentar manifestaciones escasas o nulas.

Debido a los adelantos terapéuticos, es bastante raro que ocurra muerte por acidosis, o hipoglucemia. Antes del advenimiento de quimioterápicos y antibióticos, las infecciones eran causa importante de muerte en los diabéticos. Estos pacientes tienden a presentar infecciones graves, quizá a causa de la mayor cantidad de glucosa utilizable para el crecimiento bacteriano, por escasa formación de anticuerpos o por otras razones aún desconocidas. El tratamiento de las infecciones por los antibióticos impide que los diabéticos presenten estas complicaciones que se presentaban con anterioridad. Sin embargo, las infecciones aparecen en los pulmones y extremidades arterioescleróticas siguen siendo causa importante de muerte.

Al disminuir la importancia de las infecciones y el coma diabético, los aspectos degenerativos de la enfermedad han adquirido un papel más importante en la morbilidad y mortalidad. Actualmente principales causas de muerte de diabéticos son el infarto miocárdico - por arteriosclerosis avanzada de las coronarias, la descompensación renal dependiente de las diversas nefropatías enumeradas, la gangrena de las extremidades y las infecciones, sobre todo de las vias respiratorias, (2).

CAPITULO IV

Dentro del control de la Diabetes mellitus, los hipoglucemiantes orales, tienen un papel muy importante ya que del 45% de los diabéticos diagnosticados son controlados por este tipo de terapia. El resto está representado por el 22%, el cual se controla por la dieta y el 33% restante con insulina.

Para referirse a estos compuestos se ha preferido usar el nombre de "Hipoglucemiantes" que al "antidiabéticos" pues no llegan a curar la enfermedad, sino corregir los síntomas de la misma, logrando un control, que al suspender el medicamento reaparecen.

Los hipoglucemiantes logran bajar la hiperglucemia, reducir la polidipsia y quitar la poliuria, que es la triada clásica de la Diabetes, pero solo en determinado tipo de la enfermedad, la estable, de comienzo en la madurez sin cetoacidosis y el paciente no presente antecedente de disfunción hepática o renal, sin estas condiciones, no se puede llevar un buen control.

Tener un buen control consiste en:

1. Glucemia en ayunas (Nelson-Somogyi) de 110mg/100 ml o menos. Glucosurias negativas.
2. Glucemia post-prandial (tomada 1 hora después de la ingestión de alimentos) de 150mg/100ml o menos. Glucosurias post-prandial de + a 0.

El control regular se da cuando se obtienen los siguientes resultados:

1. Glucemia en ayunas (N-S) de 130mg/100ml o menos glucosuria + a ++.
2. Glucemia postprandial (tomada una hora despues - del alimento) de 180mg/100ml o menos. Glucosuria ++ a +++.

El control malo se define como:

1. Glucemia en ayunas por arriba de las cifras anotadas. Glucosurias +++ a + + + +.

El concepto de Diabetes estable es poco exacto, pero presentan las características siguientes:

- a) Puede predecirse la respuesta a la dieta y a la insulina.
- b) Ser una Diabetes que se inició en la edad madura.
- c) Fue o es obeso el paciente que la padece.
- d) No tienen tendencia a desarrollar cetosis o hipoglucemia.

La Diabetes juvenil o inestable, denominada por algunos autores como Lábil, se caracteriza por:

- a) Grandes oscilaciones en los niveles de glucemia, a pesar de la administración regular de insulina y dieta constante.
- b) Gran tendencia a la cetoacidosis y la hipoglucemia.

c) No siempre se tratará de una persona joven (39).

La falla primaria es la que se presenta cuando al paciente se le da el medicamento pero no se obtiene una baja de la hiperglucemia a valores normales.

La falla secundaria es cuando un paciente responde al tratamiento durante los primeros meses en que se le administra el medicamento pero después se pierde dicha respuesta.

Los hipoglucemiantes orales se dividen de acuerdo a su estructura química en:

1. Sulfonilureas
2. Biguanidas
3. Miscelaneos

Estos últimos se dividen en:

- a) Isoxazoles y Pirazoles
- b) Ácidos Naftil y Acéticos
- c) Ácidos Indol-2-carboxílicos
- d) Productos naturales

De los grupos a, b y c se desconoce su toxicidad en humanos. Y los Productos Naturales son caros y difíciles de obtener.

CAPITULO V

TOLAZAMIDA

Los primeros estudios realizados en pacientes se encuentran que la tolazamida era de 5 a 10 veces más activa que la tolbutamida (14) pero estudios posteriores demuestran que esta relación es de 2 a 1 (3, 5, 11, 12), sin mostrar aún evidencia de toxicidad y los autores pudieron concluir que la tolazamida es uno de los primeros compuestos útiles, por sustitución de insulina en pacientes con requerimientos menores de 40 unidades diarias (14).

La tolazamida presenta un control efectivo en Diabetes mellitus en un 70% de pacientes siempre y cuando presenten una diabetes suave, de comienzo en la madurez sin cetoacidosis y sin antecedente de disfunción hepática o renal (13, 14).

La tolazamida produce una reducción de glicerol y ácidos grasos así como de colesterol por su efecto antilipolítico lo que se supone tiende a hacer que se utilice mejor la glucosa circulante (4, 6, 7, 591, 683). Decece colesteremia en aquellos con valores iniciales mayores de 250mg% (4, 6).

Lo anterior es parte de su mecanismo de acción pero como todas las sulfonilureas su acción principal es sobre las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas en los cuales produce una hipertrofia (8), ocasionando la expulsión de insulina con la proteína sérica pero parece deberse a una inhibición de la respiración

(870) a diferencia de la tolbutamida que lo hace por competencia, -
(870).

Presenta sin incremento en la producción de CO_2 de epi-
didimo de rata (9), porque parece acelerar la oxidación de la gluco-
sa.

También presenta inhibición de arginasa (111) aumenta -
fosfatasa alcalina por lo cual debe tenerse en cuenta para realizar -
las pruebas de funcionamiento hepático (4). No hay cambio de bili-
rrubinemia, transaminasa glutámico-oxaloacética y glutámico-pirú-
vica (4).

CAPITULO VI

ACETOHEXAMIDA

La Acetohexamida es un agente hipoglucénico oral efectivo (16, 18, 20, 21, 22, 23, 30, 32, 33, 506) en pacientes con Diabetes mellitus estable, de comienzo en la madurez, sin complicaciones (16, 17, 21, 22, 23, 33). Es cuatro veces más potente que la tolbutamida según unos autores, pero otros sostienen que lo es solo dos veces (17, 22, 32, 38, 41). Está en relación de actividad con cloropropamida de 2 a 1, aún cuando la hipoglucemia producida por cloropropamida es mayor porque es eliminada más lentamente esta última.

Puede administrarse una sola vez al día cuando se tiene una dosis promedio de 50 a 250mg (37). Posee prácticamente las mismas propiedades farmacológicas de tolbutamida, como son absorción lenta, rápida eliminación y vida media alrededor de 4 - 5 horas (39). Comparativamente se le ha visto ocupar un lugar intermedio entre la tolbutamida y cloropropamida (37, 40, 41).

La acetohexamida presenta fallas primarias y secundarias (34). Puede presentar alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas (34), intolerancia gástrica (41).

La acción hipoglucémica es potenciada por fenilbutazona (27) porque interfiere en la excreción renal del metabolito activo hidroxexamida (27). También es potenciada por el suplemento potási-

co, KCl (16).

El mecanismo de acción es como el de todas las sulfonilureas o sea la estimulación de células beta de los islotes de Langerhans del páncreas (25, 181) y baja el consumo de ácidos grasos (24, - 484).

Tiene un efecto estrogénico y antiandrogénico al darse oralmente aunque en menor proporción que la tolbutamida (15). Presenta además un efecto uricosúrica por el cual puede darse al paciente que padece gota en forma concomitante, pues disminuye la reabsorción de ácido úrico en los tubulos renales (18), siendo evidente tal efecto en pacientes con insuficiencia renal en las cuales no presenta la propiedad uricosúrica pero si la hipoglucemia.

Algunos autores proponen una propiedad de disminuir el enlace proteínico de Iodo y aumentar la tiroxina ^{131}I en ratas por lo que no es evidente un efecto antitiroideo de acetohexamida (19). Inhibe la actividad de arginasa (111). Presenta una inhibición de la regeneración hepática tomando un lugar intermedio entre la tolbutamida y la cloropropamida (160). También inhibe glucosa-6-fosfatasa y tiosfosfatasa isomerasa, lipasa lipoprotéica (178). Presenta un efecto antilipolítico.

El metabolismo principal de la acetohexamida está representada por la hidroxihexamida y que presenta el 65% de la forma que

se excreta (26, 28, 29, 31). El 30% sin metabolizar como acetohexamida en orina (28, 29). La reducción de acetohexamida se lleva a cabo en el grupo p-MeCO para transformarlo en p-Me-CH-OH (31).

En el tratamiento de Diabetes mellitus pueden obtenerse mejores resultados al combinarse con la fenformina (16, 786).

Llega a mejorar la tolerancia a la glucosa (25). No hay evidencia de agotamiento de células beta (25).

CLOROPROPAMIDA

La Cloropropamida es un derivado sulfoniluréico hipoglucemiante activo por vía oral (42, 43, 48, 60, 61, 65, 74, 77, 85, 90, 91, 103, 122, 127, 128, 152, 176, 423, 494), el cual puede ser utilizado en el control de Diabetes mellitus suave, sin cetoacidosis, de comienzo en la madurez y sin antecedentes de disfunción hepática o renal (47, 50, 60, 72, 73, 75, 91, 94, 141, 148, 158, 180, 189). Es inefectiva en diabetes juvenil o lábil (50), aunque en algunos casos llega a ser efectiva (71, 74).

La cloropropamida es rápidamente absorbida por el tracto gastrointestinal (43, 77), alcanzando niveles detectables en una hora y su máximo de dos a cuatro horas después de su ingestión (43, 59, 65, 77, 91). Su eliminación es muy lenta lo que ocasiona su acción prolongada (45, 61, 77, 78, 85, 91, 104, 122, 142, 174), siendo más efectiva en el control de diabetes. La eliminación es efectuada por el riñón y se lleva a cabo dentro de las 72 horas siguientes a su ingestión (77, 78). La principal forma de eliminación es como cloropropamida sin metabolizar, otros metabolitos como son la p-clorobencensulfonilurea y p-clorobencensulfonamida (51, 78, 177), aún cuando estos valores son pequeños (51, 177). La vida media de este medicamento es de 30-36 horas (10, 47, 71, 91).

Presenta una mayor potencia que la tolbutamida, tolazamida y acetohexamida pero es debido a su lenta eliminación más que a un valor intrínseco ya que la acetohexamida es más potente (32, 42, 45, 61, 65, 90, 94, 494).

El mecanismo de acción es por la estimulación de las células beta de los islotes de Langerhans para la expulsión de insulina (55, 56, 79, 89, 107, 138, 142, 150, 157, 159, 178, 181, 185, 190). Aun cuando hay autores que no sostienen esta teoría sino que sugieren que la hipoglucemia es debida a la inhibición de la gluconeogénesis y la glucogenolisis (74, 704, 139). Es evidente que tiene ambas acciones.

Por otra parte tiene acción sobre la lipemia por lo que se deduce que debe ejercer una acción indirecta sobre la producción de lípidos séricos (153) como colesterol (53, 54, 60, 97, 106, 129, 169, 172, 754, 756, 821, 850), impidiendo la reesterificación de ácidos grasos libres (184), aumentando la relación beta/alfa de lipoproteínas (54, 97) y baja el nivel de alfa cetoácidos (169). In vitro produce una reducción de la expulsión de glicerol (129, 147, 184) pero no lo reduce en hombre (184). Esto último se presta para no sostener la teoría de que las sulfonilureas decrecen los niveles plasmáticos de ácidos grasos libres y glicerol en hombre por acción directa del medicamento en el tejido adiposo (184).

Tiene un efecto sobre la tolerancia a la glucosa mejorando

la (47, 64, 125, 135, 485, 567) pero la baja en normales (117). Otro aspecto que presenta es el de aumentar el glucógeno hepático (73, 140) por lo que se deduce que tiene un efecto en la producción de glucosa, reduciéndola (66, 69, 100, 130, 139, 140, 155, 156). También tiene un efecto sobre la oxidación de la glucosa incrementándola (72) y esto puede deberse a que actúe acelerando la oxidación de los intermediarios del ciclo de Krebs (72) y la inhibición de la gluconeogénesis puede explicar su influencia en varios tipos de diabetes humana (72, 134). Sin embargo, otros autores han encontrado *in vitro* que no afecta la oxidación de glucosa en tejido graso de rata (87, 88).

Se han informado experimentos en los que se ve que potencia la acción de la insulina (144).

Presenta inhibición de glucosa-6-fosfatasa y tiosfosfatasa isomerasa (96, 178), también inhibe la actividad de lipasa lipoprotéica y aún cuando, esta sea estimulada por ACTH y adrenalina (178). En homogenado de corazón de cuy inhibe deshidrogenasa succínica (52, 110), en homogenado de hígado a la arginasa (111) pero carece de acción en la aldolasa (52, 112). Incrementa deshidrogenasa láctica (113, 152), pero no presenta alteración en ratas (67). Dentro del estado diabético se encuentra un incremento de la deshidrogenasa alcohólica en hígado pero se normaliza al dar cloropropamida (52, 115). Inhibe a la transaminasa aspártico-oxoglutámica y alanina-oxaloacética y glutámico-pirúvica (57, 58) y algunos autores los han encontrado alterados en

hombre y ratas (67, 73). Tiene una acción de mejoramiento de la actividad fibrinolítica en suero (121, 137, 145).

No produce agotamiento de las células beta en períodos largos (95, 144, 180, 190).

Con una inyección intrafemoral causa un decrecimiento de piruvato y lactato (69, 70). No parece tener influencia en los niveles sanguíneos de citrato, lactato y alfa cetoácidos (70). Algunos autores informan como efectiva en el control de cuerpos cetónicos en diabéticos (70, 580). En períodos largos no presenta cambios en los niveles séricos de fósforo inorgánico, nitrógeno, iones potasio y sodio, ion calcio (74, 76, 191, 423), sin embargo, es evidente que produce una baja en potasio sérico (423, 785). Cuando es dada oralmente no presenta efecto sobre el nivel sérico de ácido pirúvico (782).

Incrementa en un 40% la oxidación de alanina-¹⁴C en cortes de hígado (72).

No parece tener acción hepatotóxica (73, 131).

Algunos autores han encontrado evidencia que la cloropropamida aumente la utilización periférica de glucosa (75, 76).

Reduce el estado prediabético en ratas sin presentar cambios histológicos (105, 124).

En perros pancreatectomizados incompletamente presentó inefectividad cuando tenían un 20% de páncreas pero fue efectiva en -

10% donde se observaron nuevas formaciones de células beta y alfa (35, 84, 89, 95, 127, 150). En perros con diabetes potencial por re -
moción del 90% del páncreas no presentaron diabetes en 26 meses -
al ser tratados con cloropropamida y los controles la desarrollaron
en 4 meses (151).

Tiene tendencia a unirse con la albúmina en un 80-85% -
(87, 93, 109, 136), por lo cual se supone que esta es la causa de au -
mentar la actividad sérica insulinomimética (182).

No tiene interferencia en el paso de glucosa al cerebro -
por aumentar la permeabilidad de la pared celular (107).

En animales con insuficiencias endocrinas presenta con
facilidad hipoglucemia severa por la falta del factor hiperglucemianu -
te natural (119).

La prueba intravenosa de cloropropamida presenta una -
cierta inconsistencia por lo que carece de valor diagnóstico (128, 148
149) aún cuando es mejor que la tolerancia a la glucosa (132).

La toxicidad de cloropropamida puede reducirse por la -
administración previa de glucosa (146).

Llega a presentar fallas secundarias (148) pero en estos
casos se ha debido al agotamiento de las células, falla hepática o cirros -
is esquistosómica (148).

Incrementa la actividad de la enzima plasmática (152). En

animales con diabetes aloxánica produce a dosis de 0.1g/Kg bradicardia y prolonga los intervalos Q-T y T-P (156).

En un caso de pancreatitis calcerosa tiene un buen control antidiabético (158).

No presenta aumento de insulina sérica (161, 162) pero si al dar alimento (166).

Invitro decrece el nivel de ATP y la incorporación de leucina y supone una acción sobre las mitocondrias (164).

No parece tener acción antitiroidea en dosis clínicas (9, 167, 173) pero si mayores (167, 173).

Facilita la formación de glucuronato de bilirrubina y parece estar relacionado con su acción hipoglucémica (170). Esto debido por inducción insulínica y por formación del ácido UDP-glucurónico (170).

Tiene efecto sobre la diuresis aumentandola discretamente (187).

No parece tener efecto sobre la descarboxilación de aminoácidos (188).

Causa un aumento, in vitro, de la producción de CO₂ por epididimo de rata (9). En la retina aislada de ratas aloxánico-diabéticas causa la desaparición de la diferencia en la glucólisis anaeróbica (777).

Ocasiona un aumento en la lipogenesis en músculo esque-

letico pero no en hígado (848) después de dar intravenosamente glucosa ^{14}C y acetato ^3H , al animal vivo, potencia la acción diabética de aloxana e incrementa la severidad y frecuencia de la enfermedad (186).

Para obtener un mejor control de la Diabetes mellitus puede emplearse en forma concomitante con la fenformina, obteniéndose de esta combinación muy buenos resultados (786, 865).

Tiene una acción inhibitoria de la acción hiperglucemizante producida por la hormona del crecimiento (430). En grandes dosis produce tensiones en el sistema pituitario-suprarrenal causando hiperglucemia y perdiendo el control de glucosa sanguínea (464). Puede reducir las necesidades de insulina (571).

REACCIONES ADVERSAS

El más grave de los problemas que presenta el uso de la cloropropamida en el control de Diabetes mellitus es el choque hipoglucémico (44, 45, 48) debido a que el riñón elimina lentamente al principio activo. Se han reportado casos de ictericia (50, 82.). Algunos pacientes presentan alteraciones en la fórmula blanca (81, 123, 126). Agranulocitosis (126), otros presentan diarrea comezón (50).

Una intolerancia al alcohol ha sido encontrada en mu - - -

chos pacientes, siendo esta intolerancia parecida al efecto del Disulfiran Antabuse (98, 101, 102, 118, 133). Hay reportes de nefropatías reversibles presentando albuminuria, decremento de orina y algunos cuerpos hialinos (154). Suele presentar un 6-8% de casos con dermatitis exfoliativa severa (50).

Tiene acción necrotrófica en el hígado (46). Llega a tener cierto control de Diabetes aloxánica en ratones al tercer día pero no en la hiperglucemia por glucagón en normales (63, 96).

A dosis altas puede producir reacciones como náuseas y problemas gastrointestinales (73).

La cloropropamida presenta cierta acción teratogénica en ratas, por lo cual no es recomendable que se use este medicamento durante el embarazo (83, 86).

Tiene un efecto sobre la secreción gástrica aumentandola por lo que debe tenerse cuidado en pacientes con úlcera gastro-duodenal (116, 486).

Presenta una acción contra la regeneración hepática pero en dosis clínicas (160) pero otros autores encontraron resultados contrarios en que mejoran la regeneración hepática (171).

Impide la biosíntesis hepática (175) por acción a nivel microsomial (641).

PRECAUCIONES

La leucina potencia la acción de la cloropropamida produciendo una hipoglucemia severa (108, 114, 120, 143, 558). El dicumarol causa acumulación de la cloropropamida aumentando su vida media de aproximadamente 40 horas hasta 90 horas (168) por lo que puede causar choque hipoglucémico. Los diuréticos no tiazídicos como furosemida, clorotalidone, triamtereno y ácido etacrínico producen una prolongada hipoglucemia al dar cloropropamida (179). El ciclamato de sodio potencia la acción hipoglucémica de la cloropropamida cuando es dado con anterioridad a la ingestión de la última (183).

Al dar leucina y cloropropamida produce una hipoaminoacidemia en perros (165).

El dicloroetanoato de disopropil amonio aumenta las convulsiones del choque hipoglucémico por cloropropamida (163).

La succinilcolina es un antagonista de la acción hipoglucémica de cloropropamida por estimulación de las suprarrenales. (49).

Aumenta el nivel de catecolaminas en la orina (586). Esto demuestra una acción directa sobre la corteza e indirecta sobre la médula suprarrenal (586) por semejanza debe tenerse cuidado al dar corticoides en forma concomitante. Actúa contra el glucagón por inhibición de la glucogenólisis hepática (99).

Parece decrecer el volumen gástrico (427) pero otros autores encuentran aumento en el volumen en la secreción de ácido clorhídrico (486).

Presenta un retardo en el crecimiento en ratas a dosis altas (77, 92). Tiende a unirse con proteínas séricas (93).

CAPITULO VIII

TOLBUTAMIDA

La tolbutamida es un agente oralmente efectivo para producir hipoglucemia (90, 103, 189, 192, 195, 196, 197, 198, - 199, 201, 202, 203, 204, 207, 208, 209, 210, 212, 215, 217, 219 223, 227, 228, 230, 235, 237, 255, 258, 265, 331, 336, 343, - 347, 366, 387, 389, 393, 405, 423, 434, 438, 445, 475, 483, - 489, 494, 501, 506, 538, 543, 551, 554, 561, 563, 692, 594, 612, 613, 640, 644, 658, 672, 688, 689, 690) que puede ser utilizado - en el control de la Diabetes mellitus suave, no cetoacidósica, sin antecedentes clínicos de disfunción renal o hepática y en aquellos que requieren menos de 40 unidades al día de insulina y su diabe-- tes empezó en la madurez (199, 202, 203, 229, 231, 232, 233, 234 236, 271, 282, 284, 287, 293, 318, 334, 350, 389, 412, 419, 438, 465, 501, 551, 563, 571, 576, 645, 646, 700). Es inefectiva en - Diabetes juvenil (203, 265, 417, 575, 591, 595, 627) pero llega a favorecer el estado diabético (229).

Es fácilmente abosorbida por el tracto gastrointestinal (227, 235, 253, 307, 316, 543) es detectada en la sangre dentro de la primera hora después de su ingestión, teniendo una vida media - de aproximadamente 4-5 horas (227, 235, 253, 307, 316, 385, 418, 543). Otros autores encuentran, una vida media de 1.2 a 2.8 días (229) no habiendo relación entre esta y su efectividad clínica y ex-- creción libre y conjugada en la orina (229). Existe una relación -

dosis-efecto en valores bajos, pero esa relación se pierde en altos (279, 295, 446, 872).

La actividad farmacológica es debida a la presencia del grupo -S- de la tolbutamida (212, 346, 395).

El mecanismo de acción hipoglucémica de la tolbutamida parece tener varias acciones (319) siendo principal la influencia pancreática sobre las células beta de los islotes de Langerhans para la expulsión de insulina almacenada (35, 56, 176, 181, 185, 210, 211, 215, 219, 223, 260, 262, 273, 274, 277, 290, 297, 300, 301, 323, 340, 345, 351, 362, 364, 368, 373, 374, 377, 382, 387, 389, 396, 406, 410, 417, 421, 434, 440, 446, 451, 453, 456, 461, 466, 478, 489, 491, 494, 505, 513, 517, 527, 532, 565, 578, 585, 588, 589, 590, 597, 601, 605, 606, 607, 610, 611, 622, 626, 631, 652, 653, 659, 667, 670, 677, 689, 695, 698) sin embargo algunos estudios muestran que no existen cambios en células beta en los tratados y los controles (200, 386). Esto puede sugerir una acción extrapancreática. Otros autores no hallaron evidencia necesaria para satisfacer la teoría pancreática de la expulsión de insulina (316, 360, 375, 386, 472, 771). Hay experimentos en los que se muestra que no hay agotamiento de células beta (264, 352, 412, 608).

Otros autores sostienen que su principal acción es el -

mejoramiento de la acción de la insulina en el hígado (311, 312, 529). Otros dicen que es debido a la estimulación hepática que da como resultado una respuesta insulínica al respecto (312). En animales hepatosectomizados produce hipoglucemia demostrándose que no es primaria su acción sobre el metabolismo hepático (336).

También aumenta la utilización periférica de glucosa (201, 220, 312, 353, 356, 372, 382, 384, 392, 393, 396, 406, 410, 413, 424, 446, 450, 456, 599) no siendo su acción principal aún cuando hay informes de que no tiene efecto; (79, 218, 231, 339, 445, 479 587).

Presenta una acción sobre la producción de glucosa por el hígado reduciéndola y por lo tanto reduce la glucogenolisis (80, 195, 204, 215, 217, 228, 253, 254, 277, 278, 302, 304, 312, 326, 328, 345, 354, 360, 362, 369, 373, 381, 386, 393, 404, 408, 410, 411, 435, 446, 456, 479, 496, 541, 564, 587, 592, 673, 750) obteniendo como resultado lógico un incremento en el glucógeno hepático aún cuando a bajas concentraciones no se afecta invitro (194, 258, 268, 564,) y hay experimentos de que no hay cambios (564). Hay autores que sostienen que es esta la principal acción para producir hipoglucemia (362, 381, 408). Otros sostienen lo contrario (313, 314, 354). Para complicar aún mas la situación respecto a este punto, algunos experimentos muestran, un efecto sobre glucógeno hepático reduciendolo (208, 281, 305, 314, 381, 471, 485).

Se informan experimentos en los cuales se ha encontrado inhibición de la insulinas hepática (197, 213, 262) pero consideran esta acción como secundaria de la tolbutamida (262) pero hay autores que no sostienen esta teoría (221, 268, 310, 459) no encontrando acción en la degradación de insulina ¹³¹I (224, 402).

Para afirmar su acción pancreática se observa que al inyectar la sal de sodio de la tolbutamida se obtiene una mayor respuesta en la vena pancreática que en cualquier otra vena (219, 223, 260, 365).

Hay informes de que no potencia la acción de la insulina (226, 265, 376) pero hay informes de que si lo hace (415, 416, 422, 429, 434, 481, 487, 554, 565, 608, 623, 627). Tiene un efecto nulificante del anticuerpo antiinsulínico (443, 482).

Presenta en forma concomitante un efecto sobre la glucólisis anaeróbica inhibiéndola invitro (407, 463) pero no invitro (345). Se presentan resultados de que a pequeñas dosis la reduce y a grandes dosis la estimula (463), por lo que en la literatura se pueden encontrar casos en que se encuentra estimulada (435).

La tolbutamida tiene la propiedad de facilitar la liberación de insulina circulante en asociación de la proteína sérica de la porción alfa₂-beta (482, 626).

En páncreas en perfusión la tolbutamida no causa la -

expulsión de insulina (677). La glucosa y tolbutamida tiene una acción sinérgica para causar la expulsión de la insulina (357, 614, 631, 659, 682).

Es inefectiva en el control de Diabetes causada por aloxana en animales tales como ratas, ratones, conejos, etc. (193, 217, 256, 274, 304, 345, 347, 398, 600) pero si causa hipoglucemia en normales (193, 398). Esto viene a comprobar su acción sobre células beta de los islotes pancreáticos.

No modifica el valor de fosfatasa alcalina de las células alfa por lo que se supone no influye en su actividad secretora de glucagon (205, 221, 231, 245, 268, 315). Sin embargo, hay autores que sostienen que la tolbutamida impide la expulsión de glucagon *in vivo* e *in vitro*, desechando la hipótesis de que la hipertrofia de células beta sea su acción principal (680).

Inhibe la introducción de glucosa en la sangre (369).

Hay autores que dicen que la expulsión de la insulina es debida a la oxidación de glucosa-6-fosfatasa (611). Esta expulsión consta de dos fases. La fase primera es una pronta liberación y la fase segunda una caída del nivel lo que ocasiona la hipoglucemia (613). Esto sirve para creer que no tiene influencia en la insulínogenesis. El mecanismo de acción de esta expulsión es por pinocitosis (527). Otros autores dicen que la expulsión es, tal vez, debido a la acción quelante de tolbutamida por el cinc causando el rompimiento del polí-

mero de la insulina y ocasionando su expulsión (257, 674).

La tolbutamida aumenta la transición de células alfa a células beta (355, 367, 389). Aumenta la frecuencia de mitosis en las células del islote (367).

Aumenta la neogenesis de los islotes de Langerhans por aumentar su peso (503, 666).

Tiene efecto sobre el nivel de insulina plasmática elevando (410, 422, 565, 607, 621, 623, 639, 645, 685) aunque hay reportes de lo contrario (539, 559).

Incrementa la presencia de insulina en la orina (516).

Inhíbe totalmente la gluconeogenesis en hepatocito cultivado (541). En pacientes jóvenes no hay cambio en la gluconeogenesis pero en los viejos llega a incrementarla (564).

Impide la interconversión de galactosa y fructosa en glucosa (727). Decrece la producción esplénica de glucosa (68).

Tiene un buen control sobre la glucosuria (203, 233, 261) aun cuando se de cortisona o prednisona (242). En pacientes juveniles presenta una disminución en los requerimientos de insulina (303).

Es efectiva en un 66% de los pacientes como promedio (230, 318, 501, 563, 700). Esta efectividad parece depender más que de la edad del paciente, de edad de la Diabetes, por ejemplo: dos pacientes de 55 años de edad y con diabetes pero la de uno empezó a

los 50 años y la del otro a los 35, será más efectiva en el paciente cu ya diabetes tiene 5 años de edad (230).

La tolbutamida por carecer del grupo amino en la posición para del anillo bencénico no tiene actividad antibacteriana (202, 204, - 214, 275, 276).

Es excretada como carboxitolbutamida siendo esta el me-
tabolito principal aunque se ha encontrado también hidroximetil-tol-
butamida (249, 263, 276, 298, 308, 316, 418, 426, 432, 481, 553, 557
568, 582) oxidándose en el riñón y en hígado (253). La oxidación es de
primer orden (418) aunque hay un informe en la cual se le da como de
orden cero (454). El sistema de oxidación es el de tipo microsomial -
por inducción (568). Esta excreción es dentro de las primeras 24 ho--
ras (253, 263) y va aumentando con el tiempo (363).

No tiene efecto sobre sistema pituitario-suprarrenal (226,
265) ni en los efectos metabólicos de prednisolona (226, 265, 333, 391)
Tampoco bloquea el efecto hiperglucemiante de glucagon y adrenalina -
(220, 226, 227, 228, 231, 237, 265, 268, 318, 344, 370, 379, 383, 596
799), aunque si el efecto diabetógeno de esteroides (458).

Mejora la tolerancia a la glucosa (64, 296, 380, 403, 485,
540, 567, 608, 678) pero hay autores que no encontraron estos resulta-
dos (226, 227, 237, 265, 300, 339, 492, 567, 587). En animales nor--
males se observó una reducción en esta tolerancia (471). Hay un re--

porte de que mejora la tolerancia a la glucosa-triamcianolona (791).

No hay alteración en los balances electrolíticos tales como sodio, cloro, nitrógeno, potasio, fósforo (64, 191, 220, 226, 227, 248, 252, 265, 287, 423, 445, 518, 587). No tiene influencia en la secreción de 17-hidrocorticosteroides (220, 226, 241, 265, 266, 330). Hay informes de que hay cambios en los balances electrolíticos (304, 307, 316, 362) más que nada por no tener un control adecuado en la Diabetes mellitus (205, 221, 231, 245, 268, 315).

En animales adrenalectomizados se presenta una mayor sensibilidad a la tolbutamida que los intactos por falta del factor hiperglucemiante natural de las suprarrenales (206, 207, 209, 216, 217, 231, 309, 319). Aunque a grandes dosis falla la tolbutamida probablemente por estimulación de suprarrenales en animal intacto (206, 226, 300, 377, 449, 586). Respecto a esto último hay reportes que dan resultados de una leve hipertrofia suprarrenal (300, 449). Por este mismo efecto produce hipertensión (493).

En animales pretratados con acetato de cortisona redujeron notablemente la glucosa sanguínea (231) pero al darse concomitante no se observó este efecto (231, 242).

Hay un informe de que los animales hipofisectomizados no presentan cambios al tratarlos con la tolbutamida (302) no siendo lógico el resultado y encontrando luego que son los más sensibles (207, 309).

Los animales pancreatectomizados presentan una hipoglucemia menor que en los intactos (319) llegando a ser inefectiva (357).

En animales parcialmente pancreatectomizados detuvo la severidad de la diabetes (412). En una mujer totalmente pancreatectomizada no mejora la hipoglucemia causada por insulina (376). Presentan una reducción en la tolerancia a la glucosa los animales pancreatectomizados (352).

En animales nefrectomizados es inefectiva (429) igual que en los totalmente desvicerados (217). No mejora en aquellos animales el metabolismo de L-arbinosa y D-xilosa (508).

Inhibe levemente glucosa-6-fosfatasa invitro (178, 221, 222, 228, 305, 306, 322, 408) pero no invivo (222, 408, 505) aunque si la inhibe en forma significativa en ratas aloxámico-diabéticas (322, 471, 485) pero hay informes de que la eleva (332). Esto da por resultado que depende de las condiciones de la Diabetes mellitus para obtener estos resultados.

Decrece el nivel de pirúvico y láctico (228, 239, 362, 388, 534, 670) aunque hay informes de que los aumenta (309, 405, 475).

Desciende el nivel total de lipidos (5, 240, 320, 475, 482, 536, 542, 570, 593, 628, 640, 671, 683, 684, 694, 695, 696, 866) - incrementa el % de beta-Lipoproteinas (428) pero en ocasiones no son afectados los lípidos (675). En pacientes juveniles se produjo una hipercolesteremia (509). Disminuye la producción de glicerol y ácidos

grasos libres (7, 547, 556, 591, 593, 629, 630), inhibe la producción de ácido beta hidroxibutírico y HOAc (583, 629). No tiene efecto sobre triglicéricos (604, 671). En pacientes con hipertrigliceridemia la glucosa sanguínea bajo menos que en los que tenían nivel normal (534). Baja el nivel de ácidos grasos no esterificados (259, 482, 522, 536, 542, 546, 556, 640, 671). Desciende colesterol sanguíneo (328, 348, 523, 671). Su acción anticolesterémica es debida, probablemente a la inhibición en la incorporación de acetato $-1-^{14}\text{C}$ en colesterol invitro (754, 756) y su inhibición fue por impedir la formación de escualeno (756).

Sin embargo, otros autores dicen que inhibe la formación de CO_2 del mevalonato $-^{14}\text{C}$ y la formación de la ~~no~~sterol (776). Incrementa levemente los fosfolípidos (495). Intravenosamente baja nivel de L-alfa-glicerofosfato en rata en ayunas (668). A veces eleva la lipemia (672). Es menos efectiva que acetohexamida (484). Tiene una acción de antiunión con células grasas (870).

No presenta alteración en el metabolismo porfirínico (247, 290). No altera el balance cardíaco, ni el balance circulatorio ni el balance renal, ni el balance de agua (248).

En cortes de hígado de rata reduce la expulsión de glucosa inducida por adrenalina (254). La noradrenalina inhibe la expulsión de insulina de las células beta causada por tolbutamida (555, 676). No bloquea la acción de la adrenalina en tejido adiposo (663).

No tiene influencia en la asimilación de la glucosa in vitro (267).

En ratas en ayunas decrece la cetosis (278, 399) pero no en hombres donde carece de efectividad para reducir la cetosis (317, 341, 358, 485) aunque hay reportes que dan casos en los que es efectiva (580).

In vitro incrementa la utilización de oxígeno (281). Incrementa la producción de CO₂ (9, 188, 281).

Se obtiene un adecuado control del metabolismo de los carbohidratos en diabéticos (283, 294), porque tiende a normalizar los procesos de fosforilación en Diabetes mellitus (388).:

Es inefectiva en el control del metabolismo de alfa cetoácidos y ácido para amino benzóico (342, 475, 524).

Fue inefectiva al tratar diabéticos con hemocromatosis o Diabetes bronceada y carcinoma pancreático primario (293).

No tiene acción estrogénica (15, 299). Tiende a provocar la normalización, a grandes dosis, del enlace de la proteína sérica con el carbohidrato y el lípido (321).

No tiene actividad insulinomimética in vitro (329) pero intravenosamente aumenta esa actividad del suero (535, 554) aunque hay un reporte de que si presenta esta actividad (530).

Es inefectiva para curar la arteriosclerosis experimental

en conejos (335).

En pacientes normales no presenta variación en la utilización de la glucosa (339). En los hipertiroideos no muestra cambios en el metabolismo de los carbohidratos (339).

Aumenta la actividad fibrinolítica en pacientes con arteriosclerosis y Diabetes además de los prediabéticos (409, 545, 548, 573) aunque no se presenta en jóvenes (548, 655).

Inhibe el almacenamiento de grasa en el hígado y promueve su extracción impidiendo la formación y desarrollo de la metamorfosis grasa hepática (371, 594, 687). Tiene una acción antagonizante de la acumulación de grasa en hígado causada por hidroclorotiazida (550).

Al pretratar a un animal con glucosa y tolbutamida aumenta la mortalidad por aloxana (390, 420).

Estimula la oxidación de glucosa ^{14}C (401) aunque no en tejido de epididimo de rata (742).

Aumenta secreción gástrica humana (116, 436, 486, 537) pero hay informes de lo contrario (477).

No tiene efecto en el nivel de aminoácidos en el cerebro (437).

Es efectiva en mantener el metabolismo de proteínas normales (447). Aumenta el flujo sanguíneo en las extremidades (448).

Produce la excreción de la distasa pancreática (452).

Inhibe la incorporación de leucina en la síntesis de la proteína hepática (164, 175, 561).

No tiene influencia en el flujo sanguíneo pancreático (617).

En ratas en ayunas se encontró una resistencia a la acción de la tolbutamida para producir hipoglucemia (633).

No tiene efecto en la síntesis de la proteína hepática (635) aunque a veces si presenta inhibición (641) (649).

Aumenta la leutimización y número de cuerpos amarillos en ovario (637).

Incrementa el nivel sérico de la hormona del crecimiento humano (638, 655), llega a inhibir el efecto diabético de esta hormona (35, 469).

En obesos eleva ácidos grasos libres e insulina (658). Disminuye el consumo de oxígeno (662). (Disminuye L-alfa-glicerofosfato en rata hembra en ayunas (668).

No presenta cambio de peso (670) en pacientes. Incrementa glucosa-6-fosfatasa deshidrogenasa (673). En retina de rata aloxánico-diabética normalizó la glucólisis aneróbica (777).

Causa elevación de insulina en bilis pero es nulificado el efecto al dar aloxana (852). Decrece beta proteínas y aumenta alfa (54). Decrece el nivel de ATP (164). Es poco activa en la re-

generación hepática (160). Reduce el nitrógeno no proteínico y -
transaminasa (734).

En homogenado no inhibe la fosforilasa hepática (221, 254).

No presenta alteración en la química sanguínea (251). -

Baja galactosa sanguínea (327).

La prueba de la sal de sodio de la tolbutamida tiene un va
lor diagnóstico diferencial en diabéticos, prediabético y normal pues
el valor de glucosa sanguínea tiene un comportamiento diferente en -
cada uno de los casos anteriores (132, 324, 442, 462, 465, 475, 476,
497, 498, 511, 515, 527, 533, 549, 566, 581, 593, 609, 618, 634, -
642). Muestra un efecto paralelo a la tolerancia a la glucosa pero -
mostrando mas consistencia (478). Se ve afectada por cirrosis he-
pática (488, 618), por hidroclorotiazida (528) o la edad (493, 569). -
Es inefectiva en Diabetes química en niños (602). En esta prueba -
también tiene valor significativo el nivel de ácidos grasos libres -
(520, 577, 640) presentando elevación (520, 552, 577, 640).

La tolbutamida presenta un mejor control en la Diabetes
al combinarse con las biguanidas (521, 598, 656, 683, 702, 786).

Es efectiva en el tratamiento de Diabetes química (697).

Hay un estudio en el cual se emplea con fines profilácticos en Diabete
tes asintomática reportandose buenos resultados (285, 698).

Causa una elevación del cociente del factor respiratorio

(238). Llega a ser efectiva en pacientes insulino-resistentes (292).

Existe una nueva prueba oral de la tolbutamida pero tiene resultados inconsistentes (507). Se obtiene un mejor resultado al dar glucosa oral y tolbutamida intravenosa (526).

Tiene un efecto antidíptico (647).

REACCIONES ADVERSAS

En muchos estudios se ha encontrado que no da muestras de toxicidad (231, 255, 264, 286, 315, 319, 433, 473, 700). Hay informes de hepatotoxicidad en perros (688). También existe un informe en donde dan a la tolbutamida como causante de un efecto fototóxico (619). Produjo una nefropatía reversible (154). Hay resultados que muestran que no hay daño hepático funcional (226, 397, 439, 473, 562) pero también hay informes de que reduce la resistencia a la bromosulfaleína por el hígado (290). Existe también un informe en el que se asienta un cierto daño en el mecanismo de desintoxicación hepática (514).

Tiene una función antitiroidea (19, 173, 225, 227, 474, 624) aun cuando no en todos los casos hay evidencia clínica (243, 300). Reduce el metabolismo basal pero no por acción tiroidea directa (330).

No afecta al fórmula blanca, roja o plaqueta (246, 269, -

287, 290, 291, 431). Pero hay un informe de que presentó una trombocitopenia (431).

Presenta una inhibición de alanina transaminasa (272, 280, 337). No inhibe aspartico transaminasa (280). No altera deshidroge--nasa láctica y transaminasa glutámico oxaloacética (286, 289, 290, - 499, 510) aunque a veces se reportan cambios (688). No hay cambios - en la transaminasa glutámico-pirúvica (499). Incrementa la actividad de citocromo oxidasa (371). Aumenta fosfatasa alcalina (371, 457, - 688, 699) in vitro la decreció (457) pero hay informes de que no existen cambios (499). Incrementa la disociación de glutámico deshidrogenasa (460).

Inhibe la deshidrogenasa succínica en homogenado de cora--zón de cuy (110). Inhibe arginasa en homogenado de hígado (111). Inhi--be peroxidasa (371). Inhibe monoamino oxidasa (427). Decrece beta - glucuronidas sérica (867). Incrementa la síntesis de glucuronato en pre--sencia de orto amino fenol in vitro por incremento del ácido UDP glucu--rónico (170) (679). Por lo tanto puede causar ictericia. No altera la actividad de UDP-glucuronil transferasa ni UDP-glucosa deshidrogenasa - hepática. (170).

No afecta la actividad de las gonadas (244).

Algunos pacientes presentaron discracia sanguinea que se -

terminó al discontinuar el medicamento (563). Presenta reacción cutánea en muchos pacientes (62, 572). Tiene acción nerotrófica en la necrosis experimental hepática (351).

PRECAUCIONES

Puede producir choque hipoglucémico si el paciente no es adecuadamente seleccionado o por dar una dosis mayor de la necesaria para producir euglucemia. La mayoría de las veces, un 70% ocurre en los primeros 15 días del tratamiento (203, 235, 646). Las razones exógenas se deben a la disminuida ingestión de carbohidratos la administración simultánea de medicamentos que bajan glucosa sanguínea o medicamentos que retrasan competitivamente la excreción de la tolbutamida (62, 646).

Es lógico suponer que los pacientes mas sensibles a resentir el choque hipoglucémico sean los que tienen una insuficiencia renal o hepática ya que en estos organos se efectua la oxidación al metabolito activo y su excreción (62, 646).

Las sulfonamidas potencian la acción hipoglucemiante de tolbutamida probablemente por su semejanza en la estructura química (273, 560, 693) o por competición (669) o por impedir la excreción de la tolbutamida (693), llegando a producir choque hipoglucémico (504). El cloramfenicol también tiene efecto semejante porque -

daña el metabolismo normal de tolbutamida (620).

El dicumarol tiene acción potenciante de la hipoglucemia (378, 574, 579, 595) aumentando el tiempo de protombina (378) llegando a producir coma hipoglucémico (595). El frenprocouron, que esta intimamente relacionado con el dicumarol por ser también anticoagulante, presenta este efecto (632).

La fenilbutazona potencía la hipoglucemia por impedir la excreción renal de la tolbutamida (439, 504, 632) llegando a producir choque hipoglucémico (504), probablemente por el efecto de inhibición competitiva con la albúmina (643).

La leucina presenta un efecto similar (455, 468, 558). Las plantas Jasad bhasma y karela, originarias de la India, tienen el mismo efecto (470). La estreptozotocina también potencía a la tolbutamida (584).

Los inhibidores de monoamino oxidasa tienden a aumentar su poder hipoglucemiante (632). Los diuréticos no tiazídicos como furosemida, clorotalidone, ácido etacrínico y triamtereno tiene efecto contrario a los tiazídicos aumentando la hipoglucemia (179).

El ciclamato de sodio tiene acción potenciante al darse anteriormente a la tolbutamida (183).

La reserpina, los derivados de la fenotiazina, tranquilizantes, los derivados del tiaxanteno neutralizan la hipoglucemia cau

sada por tolbutamida (414, 444, 500, 502, 512, 745).

El veronal (hipnótico) también presenta este efecto neutralizante (414, 444, 502, 542) probablemente por estimulación en la expulsión de adrenalina (414). Los adrenérgicos por consecuencia, también neutralizan a la tolbutamida (692).

Los diuréticos derivados de la tiazida aumentan los requerimientos del medicamento y se pierde el control de la Diabetes al darse en forma concomitante (544, 665).

Hay un informe en que el ursodesoxicolato de calcio e hipurato de sodio potencian la hipoglucemia por tolbutamida (686).

La tolbutamida potencia a la penicilina porque inhibe el factor sérico antipenicilínico (349). La ergotamina potencia la hipoglucemia por tolbutamida (359).

Presenta una acción potenciante al efecto hipnótico de etanol, paraldehico y barbituratos (512, 531, 681).

Antagoniza con la acción hiperglucémica de diazoxida probablemente porque tengan el mismo receptor (578, 579, 597, 615, 616, 650, 651, 664, 665).

Los pacientes diabéticos que toman tolbutamida presentan una intolerancia al alcohol parecida a la producida por disulfiran Antabuse (102, 400, 524, 525).

Las hormonas sexuales como el dietistilbestrol produce un aumento de toxicidad pero la testosterona la baja (467).

Los pacientes con úlcera gastroduodenal son más sensibles que otros a su acción hipoglucemiante (603). El trasacor disminuye el efecto hipoglucémico (625, 648).

Aumenta la actividad carcinogénica de 2 aceto amido fluoreno (636, 691).

Hay autores que sostienen que el probenecid potencia la acción hipoglucemiante (873) pero hay un informe en el cual se dice que no tiene influencia en el metabolismo de la sal de sodio de la tolbutamida (654).

Potencia la acción tóxica del bromuro de hexadimetina (657, 660). Baja la toxicidad del paratión (661).

Al efectuar el análisis de orina, debe tomarse en cuenta que precipita en medio ácido por lo que puede confundirse con albumina, por lo que debe practicarse el ensayo con alcohol etílico en el que es soluble la tolbutamida (250, 275).

En el embarazo presenta trastornos en el metabolismo de los carbohidratos por pérdida en la reactividad a la tolbutamida (394, 519). En ratas, hay informes, indicando una acción teratogénica (173, 480) aunque hay informes que no hallan estos resultados (490).

Se supone que al final del embarazo muestra ineffectividad (496). Por lo anterior es de suponer que la insulina sea el medica-

mento de elección para el tratamiento de una paciente diabética embarazada.

Presenta fallas secundarias y primarias al tratamiento (288, 441). Existe un informe de que hay una resistencia primaria en perros a la tolbutamida (425).

La dosis usual es de 0.5 a 3.0 g diarios (32, 62, 571, 701) dandose en una sola dosis obteniendose buenos resultados (70, 701).

CAPITULO IX

FENFORMINA

La Fenformina es un agente que produce oralmente hipoglucemia en cuyes, ratas, ratones, conejos, monos y hombres (703, 706, 708, 709, 710, 718, 731, 737, 748, 763, 802, 805, 811 849). Es un compuesto no sulfonilurético (705). Presenta el raro caso de no producir un efecto hipoglucémico en no diabéticos (739 746, 747, 784, 790, 794, 825, 844, 881) aún a dosis de 400 mg diarios. Es activa para producir hipoglucemia en Diabetes mellitus suave, moderada o severa, pero debe ser un paciente sin cetoadicidosis, coma o trauma severo para poder llevar un buen control sobre la enfermedad (704, 705, 720, 723, 746, 793, 857, 884). No tiene efectividad en Diabetes juvenil (723, 733) aunque baja los requerimientos de insulina por el paciente lo que quiere decir que mejora el estado diabético (725, 793, 868). Tampoco es efectiva en pancreatectomía total (723) ni en aquellos que tienen en su historia síntoma de cetosis (723).

En la primera dosis no produce hipoglucemia sino hasta después de varias dosis (726) suponiéndose que debe acumularse o tener cierta predisposición para que pueda efectuar su actividad hipoglucémica. Es por lo anterior que se ha llegado a encontrar que sube la glucosa sanguínea y luego produce hipoglucemia (747). Produce hipoglucemia en ratas aloxánico diabéticas (703, -

718, 748) por lo cual no debe ejercer su acción sobre las células beta de los islotes pancreáticos.

MECANISMO DE ACCION

No es del todo claro pues existen muchos resultados que dan como consecuencia una gran variedad de teorías al respecto.

EFEECTO SOBRE LA GLUCOSA HEPATICA

Hay un número grande de experimentos en que se informa a la fenformina como causante en la baja de la producción de glucosa hepática o su expulsión (706, 707, 708, 709, 748, 750, 758, 763, 771, 781, 811, 815, 833, 874, 890). Unos autores (706) observaron un decrecimiento en glucógeno hepático y decrecía la expulsión urinaria de nitrógeno en cuyes normales que se les daba fenformina. Posteriormente otros autores (815) mostraron una relación clara en la asimilación de glucosa en cuyes producida por fenformina y el daño de la gluconeogenesis de lactato y glicerol (890). Pero hay informes también de que no existen cambios en el glucógeno hepático (703, 707, 748, 762, 767, 812, 849). Por esto, hay poca evidencia clínica del daño en la producción de glucosa o su expulsión despues de la terapia con fenformina (874). Este autor usando una cauterización de la vena hepática, observó que se reduce la expulsión de glucosa pero otros autores fueron incapaces de reproducir estos resultados (896). Evi-

dencia convincente de que puede incrementar la expulsión de glucosa hepática y que no inhibe la gluconeogenesis, ha sido recientemente aportada por estudios cinéticos (706, 707, 831, 837). Otros investigadores encuentran que decrece la gluconeogenesis (707, 709, 758, 801, 815, 832). En sanos llega a incrementarla (844). Existen informes en que la fenformina no modifica la hiperglucemia inducida por el glucagon (803, 881), pero llega a bajar un poco la glucosa sanguínea, incrementando el piruvato y glucógeno hepático pero no el muscular (804, 812) pero hay reportes de que incrementa el efecto de glucagon (876). No se observan consistencia en los efectos de la fenformina en los niveles plasmáticos o urinarios de esteroides (713) y los niveles de urea plasmática son generalmente inalterados (881, 896) aunque hay informes de que decrece la formación de urea y nitrógeno en orina (706, 734, 895). Inhibe la incorporación de glucosa ^{14}C en glucógeno (796).

EFEECTO EN LAS VIAS OXIDATIVAS

Una de las teorías más populares acerca del mecanismo de acción es que incrementa la asimilación de la glucosa por estimular simultáneamente la glucólisis anaeróbica e interferir en la fosforilación oxidativa (711, 715, 755, 757, 758, 796, 801, 886, 893). Unos autores que interfiere en el transporte de electrones a nivel de Citocromos (715, 893). Otro (711) localiza este efecto del trans-

porte de electrones entre la deshidrogenasa succínica y el citocromo C reducido. Sin embargo, se han encontrado muchas sustancias sin relación a la fenformina, pueden producir cambios similares invitro pero carecen de acción hipoglucémica invivo (729). De cualquier modo, las concentraciones usadas de fenformina son invariablemente superiores en estos experimentos, a aquellos que las administradas en forma clínica, con una sola excepción (801). Tiene acción inhibitoria de las enzimas del ciclo de Krebs o del ácido tricarboxílico (393, 758, 800).

Estas teorías del daño en el metabolismo oxidativo han sido criticadas muchas veces (879, 894, 899), aparte de las consideraciones teóricas, no han encontrado acomodo en la imagen clínica. Hay quienes piensan que si la hipoglucemia fuera por estimulación de la glucólisis anaeróbica con anoxia tisular, en cuanto eso puede haber caquexia por pérdida de glucógeno del hígado y músculo (894). Ninguno de estos cambios ha sido notado en pacientes diabéticos. Sin embargo si llega a incrementar la glucólisis aneróbica (703, 758, 763, 765, 767, 771). Mas aún, aunque fenformina puede a veces producir una elevación del lactato en dosis terapéuticas de una forma rápida y significativa (706, 722, 724, 731, 743, 751, 753, 763, 782, 796, 800, 813, 818, 823, 837, 849, 857, 860, 878, 881, 885) pero no induce la hiper-lacticiridemia irreversible ni daña la

capacidad de manejar o remover el lactato endógeno o exógeno (823, 896). Eleva también el nivel de pirúvico (743, 763, 811).

La acidosis láctica ha sido observada en pocos pacientes diabéticos tratados con fenformina (845, 875, 883, 887, 897) pero la mayoría de ellos padecían otras condiciones, las cuales podían producir una anoxia tisular. Varios pacientes tomaban alcohol y se ha demostrado que ahí puede estar mucho de la gran elevación de los niveles de lactato seguida de la ingestión con alcohol de la fenformina que cuando esta se da sola (885). Sin embargo hay informes en los que la fenformina es la única causa posible de esta acidosis láctica (783, 851).

EFECTO EN LA SECRECIÓN HORMONAL

A diferencia de las sulfonilureas, fenformina no produce una elevación en los niveles de insulina inmunoreactiva (764). Inhibe el nivel de insulina en hipersecretores atacando la hiperglucogénesis (833, 847). No altera la secreción de la Pituitaria anterior, suprarrenal o Glándula Tiroides (715, 881) aunque estudios recientes demostraron que puede decrecer el incremento triple en los niveles de la hormona del crecimiento producida por infusión de arginina (833). Aunque hay un informe que dice que no baja el nivel de ACTH (713). Inhibe la acción de la adrenalina (710, 716, 733, 806) aunque hay informes de que no sucede así

(799). Inhibe completamente la estimulación por la insulina de la incorporación de histidina en la proteína del tejido adiposo (787).

EFECTO EN LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE GLUCOSA

Un efecto en la absorción de glucosa intestinalmente ha sido postulada por varios autores (838, 845). Se ha encontrado que no hay cambios producidos por la fenformina en la prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa, aunque es modificada significativamente en la prueba oral o intraduodenal. Decidieron que fenformina puede dañar la absorción gastrointestinal pero que no es claro como puede contribuir a la acción hipoglucémica. La baja en la absorción de la glucosa, sea probablemente, por inhibir el transporte activo (736, 739, 861, 862) y esto se debe a que impide la síntesis de ATP (736, 739, 751, 781, 838) y sea probable la inhibición de la fosforilación en el sitio I (779). Parece incrementar la hiperglucemia causada por glucosa intragástrica si se da intravenosamente (808, 838, 861, 862). En contradicción de otros informes 120mg/Kg de fenformina dadas por un tubo al estómago no muestra acción hipoglucémica. Sin embargo la asimilación de glucosa fue incrementada (741).

EFECTO DE LA FENFORMINA

EN EL PESO

La producción de una gradual pérdida de peso en día--

béticos con sobre peso despues de una terapia con fenformina está bien documentada (772, 789, 793, 817, 822, 824, 839, 842, 845, - 857, 862, 882, 889, 891, 900) pero hay menos acuerdo sobre el - camino que esta pérdida sigue. Anoxia (891), daño en la absorción de glucosa (838) y un decrecimiento en la síntesis grasa (892) ha - sido todas sugeridas. Ninguna de estas teorías puede ser descartada actualmente.

En dosis terapéuticas normales, fenformina no aparece como reductor de peso en obesos no diabéticos (898). Sin embargo ha sido notado a grandes dosis (880) y en los predispuestos (790). - Los diabéticos obesos responden al tratamiento con fenformina mos|ando: a) una respuesta a la descarga de glucosa comparable al -- control normal; b) una gran respuesta hipoglucémica al glucagon; - c) una baja del piruvato sanguineo despues de una descarga de Insulina-glucosa; d) incremento en el aprovechamiento de glucosa por - asimilación de la misma por la célula (772).
| |

EFEECTO EN LOS NIVELES DE LIPIDOS

Muchas investigaciones han encontrado que el tratamiento con fenformina produce una caída de los niveles altos de colesterol y triglicéridos (789, 822, 824, 836, 839, 849, 901) aunque hay - informes de que no cambia el nivel de triglicéridos (836). La baja - en triglicéridos parece ser debida a que impide la interconversión de

diglicérido a triglicérido pero no de monoglicérido a diglicérido (759). Su efecto sobre el colesterol es debido a que impide la incorporación de acetato-1-¹⁴C invitro (754, 756, 789, 824, 836, 839, 850, 857) por inhibir el paso de fosfato de isopentilo y escualeno (756), aunque otros autores informan que inhibe la formación de CO₂ de Mevalonato ¹⁴C y formación de lanosterol, el dato muestra que de tiene la cilación de escualeno (776). Inhibe la Δ^5 esterol Δ^5 reduc tasa hepática. Inhibe el paso de colestán 5-7 dienol a colesterol (821, 859). Redujo la velocidad de expulsión de ácidos grasos y glicerol invitro de células grasas aisladas (816) bloqueando la acción de DL-arterenol, dexametasona y hormona del crecimiento no siendo anulificada por el suero antiinsulínico (816). El efecto es particularmente marcado para reducir los niveles de colesterol y triglicéridos cuando sus valores son de 250mg % y 130mg % respectivamente (901).

Se encontró que el cambio en los niveles de lípidos después de fenformina no tiene relación con la pérdida de peso, cambio en los niveles de glucosa sanguínea, severidad de la enfermedad o grado de control (901). Experimentos invitro han encontrado que bloquea la biosíntesis lipídica (801). Sin embargo, ha sido generalmente aceptado que el debrecimiento en la lipogénesis es un resultado indirecto de la reducción de los niveles séricos de insulina por fenformina. No parece que pueda reducir la lipemia en no diabéticos (901)

aunque si se ha observado en el nivel de colesterol cuando fue dada con esteroides anabólicos (797).

También llega a bajar el nivel de ácidos grasos libres (547, 793, 850, 866) pero a veces no lo afecta (842). Inhibe la oxidación de d-glutamato, DL-hidroxibutinato y succinato (755). Muestra un decremento en la relación de beta/alfa lipoproteínas (765, - 850) por incrementar beta glucoronidasa sérica (867). Se propone una reducción en la lipólisis por inhibir hexosa monofosfato (789). En músculo esquelético no estimula la lipogénesis después del ayuno (848). Presenta una inhibición inducida por AMP cíclico dibutírico mas teofilina (856). Decece la expulsión de glicerol y ácidos grasos en tejido graso aislado (547). Decece esterol y fosfolípidos (849, 850).

EFECTO SOBRE LA GLUCOSA SANGUINEA EN HUMANOS NO - DIABETICOS

Es intrigante encontrar que la acción hipoglucémica no es generalmente observada en no diabéticos (739, 746, 747, 784, 790, 794, 825, 844, 881). Por ejemplo, Fajans et al. en 1960 (881) dio 400mg a tres pacientes normales, en ayunas pero observó que no decrecía la glucosa sanguínea. Sin embargo, Boshell (833) observó alguna acción hipoglucémica en 3 pacientes obesos en ayunas a los que se les dio 150mg de fenformina diarios. Sugiere que, bajo esas circunstancias, daña la gluconeogenesis hepática. Por otro lado, -

periférica, su efecto en la tasa de entrada en otros músculos largos debe ser investigada. Otros autores han sugerido que el enlace de insulina puede ser mas asequible despues del tratamiento con fenformina (864). Sin embargo Beckmann (1966), (899) no piensa que esto sea posible, porque la terapia con fenformina resulta en la enfermedad, muy rara vez un incremento en la insulina inmunorreactiva. Finalmente, puede directamente incrementar la degradación intracelular de glucosa por las células musculares entonces habilitan a la insulina a promover mas glucosa en el espacio intracelular. Esta teoría fue sugerida por Sadow en 1962 (892) que lo llamó mecanismo de "empujar y jalar" (Push-Pull). Su simplicidad es muy flexible.

Sin embargo, hasta conocemos mas sobre los efectos de la insulina a nivel celular, nos encontramos dificilmente en calidad de poder distinguir el verdadero efecto de la fenformina. Por ejemplo, tenemos que en diafragma aislado de rata y tejido adiposo incrementa la utilización periférica de la glucosa (88, 382, 707, 722, 728 751, 753, 764, 767, 773, 778, 831, 840, 854, 858, 871) pero no suele suceder invivo (771, 784).

Mientras tanto las teorías basadas en la argumentación de la acción insulínica en el músculo puede ciertamente ayudar a explicar los resultados clínicos de la terapia con fenformina. Presumiblemente como la asimilación de glucosa por el músculo es aumen

tada, el estímulo de la secreción insulínica es quitado y la hiperinsulinemia es reducida. El tejido adiposo es, entonces, capaz de movilizar mas grasa y consecuentemente el nivel sérico de lípidos baja. El ácido láctico es formado pero no aumenta su nivel en la circulación periférica, debe ser sacado u oxidado por el hígado. La hipótesis que acelera la asimilación periférica de glucosa es un resultado de la inhibición de la glucólisis aneróbica, es sin embargo fuertemente refutada por las observaciones que el tratamiento con fenformina resulta un incremento menor que el decrecimiento de la oxidación de glucosa a CO_2 . (831).

Hay mucho que aprender aun sobre el mecanismo de acción de fenformina. Para completar lo complejo del asunto, se expondrán algunas acciones de la fenformina que han sido informadas por haberse encontrado tales resultados en los experimentos realizados.

No inhibe glucosa-6-fosfatasa (707) sino indirectamente (781). No presenta afinidad por las proteínas séricas (714). Los animales hipofisisectomizados y adrenalectomizados son los mas sensibles a la acción de la fenformina (717, 718, 721, 763). En pancreactomizados no cambia glucosa sanguinea. No parece tener influencia en las funciones tiroidea y suprarrenal (723). Inhibe la incorporación de acetato en grasa en hígado bajando también la pro-

ducción de CO_2 (738). Inhibe la interconversión de fructosa y galactosa en glucosa (727). No afecta la función renal, hepática o hematopoyética (723).

Disminuye la oxidación de glucosa ^{14}C en epididimo de rata aislado y en amortiguadores favorece la utilización de glucosa (742, 763, 800, 837, 844). En el epididimo de rata no incrementa la producción de $^{14}\text{CO}_2$ de glucosa $^{14}\text{-C}$ (707, 796) pero si en diafragma aislado de rata (773).

No modifica proteínas séricas (749). Tiene un efecto sobre el cinc de los islotes de Langerhans elevandolo (766). Produce un mejoramiento en el metabolismo de los carbohidratos, especialmente del piruvato en conejos aloxánico-diabéticos (768).

En concentraciones altas no inhibe la respiración de succinato ni DPNH (770). En retina de rata aloxánico-diabética desapareció la diferencia de la glucólisis anaeróbica (777).

La fenformina tiende a aminorar el efecto de la intolerancia inducida por cortisona a la glucosa en diabético y en probable diabético (778, 792, 855). Estos experimentos nos proponen la hipótesis de que tiene un efecto profiláctico y de prevención del síndrome.

Hay resultados que dicen que no mejora la tolerancia a la glucosa o tolbutamida pero si la prueba de tolerancia a la glucosa triamcinolona (788, 791) pero hay otros que la dan como efectiva

(820, 825).

Al dar galactosa a conejos euglucémicos causó una prolongada hipoglucemia sucediendo lo mismo con fructosa (809, 810). No altera la hiperglucemia causada por dar dosis de 2g/Kg pero si a dosis 4g/Kg. Esto indica que fenformina es solo efectiva cuando hay hiperglucemia alta (811).

Intravenosamente causa choque hipoglucémico en ratas (802). No inhibe la fosforilasa hepática (803).

Hay autores que sostienen que fenformina puede reducir la incidencia de enfermedades vasculares degenerativas en Diabetes con una dieta adecuada en forma conjunta (789, 797).

Es inefectiva al tratar la enfermedad primaria coronaria (828). A un paciente con dieta de 2500 calorías no suprimió la secreción insulínica o afectó la tolerancia a los carbohidratos (823).

Tiene una acción beneficiante del acné (834). Inhibe la respiración mitocondrial (841, 858) o presenta un efecto de anti -- unión con las proteínas (870). Inhibe la descarboxilación oxidativa de alanina y su conversión a glucosa (813).

Produce adiposidad al implantarse en el hipotálamo (843). Causa elevación del contenido de insulina en la bilis (852). Inhibe la actividad de amino transferasa que es la enzima que cataliza in vitro la síntesis de glucosamina-6-fosfatasa de fructosa-6-fosfato y glucosamina (863).

En personas obesas no diabética mejora la interconversión de glucosa y lactato (864).

Previene la metamorfosis grasa hepática inducida por una dieta alta en grasas (869). Presenta una acción activante en la regeneración hepática (160, 171). Tiene poca actividad inhibitoria en al descarboxilación de los aminoácidos (188).

En diafragma aislado de rata causa una elevación en la asimilación de glucosa y una caída en el contenido de glucógeno (64). No parece por tanto, tener una acción hepática para producir hipoglucemia (100).

En el control de Diabetes mellitus es mas efectiva cuando se da en combinación con insulina. Tiene una acción potenciante de la efectividad hipoglucémica con las sulfonilureas (740) siendo la mejor combinación con la acetohexamida (786, 865).

El análisis en el infrarrojo indica una ausencia de compuesto aromático en jugo gástrico purificado, el ultravioleta, presencia de un compuesto guanidínico. El espectro revela la presencia de compuestos aromáticos y guanidínicos en la fracción I y presencia del guanidínico y ausencia del aromático en la fracción II de la orina de 24 horas donde se extrajeron 2 sustancias, despues de dar oralmente (769, 826). El principal metabolito es la p-hidroxi-fenformina.

REACCIONES ADVERSAS

Tiene efectos laterales ocasionales (705) de origen gastrointestinal la mayoría (775), como son molestia epigástrica (723), sabor metálico (723), náusea (723, 725, 760), emesis (723, 760), defecación frecuente (723), anorexia severa (725), diarrea (750), laxitud (725), debilidad (725) y edema (732).

Produce una baja en fosfato inorgánico (724, 725, 788). Aunque a veces se reporta aumento (750) debido probablemente a la inhibición en los procesos de fosforilación (750). También afecta el balance electrolítico bajando el potasio sérico (785).

Produce intravenosamente en perros una hipertensión seguida de hipotensión prolongada (716, 737) por lo que protege de la presión sanguínea elevada (819). Sin embargo, al paciente se le debe vigilar en su presión sanguínea.

En pacientes con uremia crónica, inefectiva para producir hipoglucemia después de una descarga de glucosa (853).

Tiende a aumentar el volumen gástrico produciendo lesiones que tienden a la hemorragia (486).

Algunos conejos mostraron resistencia primaria a la acción hipoglucémica de Fenformina (712).

Produce una relajación de útero aislado por lo que en el embarazo esta contraindicada siendo la insulina el medicamento que debe emplearse (716).

Hay autores que sostienen que no hay evidencia necesaria

para atribuir a la fenformina la acidosis láctica (860, 873), sin embargo hay varios reportes en donde la fenformina es la única causa posible para atribuir la acidosis (783, 851).

Tiene acción nefrotóxica (730).

PRECAUCIONES

Se afecta por la presencia de clorotalidone, mersanil y al-dactama (735).

En animales presenta mayor toxicidad que la N-butil-bi-guanida (743, 752) pero no siempre se encuentra esta toxicidad en organos (744, 748).

La reserpina, derivados de fenotizina y los tioxantenos inhiben la acción hipoglucémica de la fenformina (745).

La cloropromazina tiene efecto aditivo si se da antes de fenformina y un efecto antagonista si se da después (761, 850). La prometazina y la cloropromazina más piperidina y el etanosulfonato de dihidroergotamina potencian la acción hipoglucemiante de fenformina (502).

La desaspirina contrarresta el efecto inhibitorio de fenformina en la respiración mitocondrial (774).

La incidencia de complicaciones obstétricas, macrosomias, aborto, partos con feto muerto y malformaciones en mujeres baja al normalizar la prueba de tolerancia a la glucosa triamcinolono-

na. Sin embargo no es recomendable que se use en el embarazo.

El etanol potencia la acción inhibitoria de la gluconeogenesis (813). No disminuye acetona (842). Es tóxica en cultivo de células HeLa y en ratones intraperitonealmente (780).

Reduce con etil estrenol la fragilidad de las plaquetas (798). Inhibe la coagulación pero no es debido a la reacción de la fenformina con calcio. También inhibe la coagulación del plasma por reacción con el fibrinógeno rompiendose los coagulos más fácilmente, posiblemente por la inhibición de protombina (814). Por lo tanto tiene una acción fibrinolítica y lisis de euglobina perdiendo su actividad despues de 3-4 meses (795, 797, 814, 827, 829, 835, 857) teniendo mayor efectividad con etilestrenol.

En años recientes se hizo un estudio que trató sobre los efectos de los hipoglucemiantes orales en las complicaciones cardiovasculares en pacientes con Diabetes mellitus que comenzó en la madurez, porque existía la creencia que el uso prolongado no predisponía a las enfermedades vasculares y es segura en el control de grandes cambios causados por Diabetes en comparación con los controlados con dieta e insulina (699), (789, 797).

El estudio fue hecho por el UNIVERSITY GROUP DIABETES PROGRAM (UGDP) (Programa del grupo Universitario de Diabetes), en cuyo proyecto se hicieron cuatro grupos de tratamiento al cual se le agregó un quinto grupo, 18 meses después de empezar el estudio.

Para la selección de pacientes se usaron 12 centros de tratamiento adscritos a una universidad ("Clínica") y el criterio de selección fue el siguiente:

1. Diabetes que comenzó en la madurez diagnosticada dentro de los 12 meses anteriores a la inclusión en el estudio.
2. Sin enfermedades que ponen en peligro la vida y que espere un mínimo de cinco años de vida para entrar en el juicio clínico.
3. Un diagnóstico de tolerancia a la glucosa en la cual la suma de las cuatro determinaciones fue

ra mayor o igual a 500mg/100ml.

4. Sin cetoacidosis otros síntomas diabéticos mayores durante el tratamiento con solo dieta durante el período de cuatro semanas de observación que precedieron inmediatamente a su introducción al estudio.
5. Pacientes que quisieran y pudieran participar en el estudio.

Los grupos de tratamiento fueron:

1. Insulina variable. La cantidad de insulina para mantener "normal" la glucosa sanguínea, como mínimo cinco unidades al día. La insulina usada fue U-80 Lente Iletin u otras insulinas.
2. Insulina estandar. 10, 12, 14, o 16 unidades por día dependiendo de la superficie corporal del paciente. La insulina usada fue U-80 Insulina Lente Iletin.
3. Tolbutamida. 1.5g al día (1g antes del desayuno y 0.5 antes de la cena).
4. Placebo lactosa. Las dosis incluídas corresponden a las usadas para los hipoglucemiantes orales.
5. Fenformina. 100mg al día. 50 mg antes del

desayuno y 50 mg antes de la cena. La primera semana de estudio solo 50mg antes del desayuno. Este último grupo fué incluido 18 meses despues de iniciado el estudio.

Un total de 1027 pacientes fueron incluidos en el estudio colocados alrededor de 200 en cada grupo empezando en 1961.

Cada tres meses se hicieron diversos exámenes de rutina en ojos, corazón, riñones, sistemas vascular periférico y neural periférico.

La edad de los pacientes varió de veinte a sesenta y nueve años. Las mujeres constituian 71% y el 54% eran blancos y fueron tres años mayores que los no blancos, (902).

Hasta el 9 de octubre de 1969, un total de ochenta y nueve muertes fueron informadas en los cuatro primeros grupos considerados en el primer informe, los porcentajes de pacientes que habian muerto en cada tratamiento fueron 10.2% en el 4, en el 3 - 14.7%, 9.5 en el 2, y 8.8% en el 1. Sesenta y una de las ochenta y nueve muertes fueron atribuibles a causas cardiovasculares. Los porcentajes de pacientes en cada grupo de tratamiento que habían muerto por causas cardiovasculares fueron 4.9 del 4, 12.7 del 3, 6.2 del 2 y 5.9 del 1.

10 de los 26 casos debidos a muertes por causas car--

diovasculares en el grupo tratado con tolbutamida fué clasificada - como muerte debida al infarto al miocardio. Ninguna muerte fué - atribuida a esta causa por placebo lactosa. No hubo gran diferen- - cia en los otros grupos.

Los análisis estadísticos sumarizados indican que los - pacientes tratados con tolbutamida han demostrado una elevada tasa de mortalidad por causas cardiovasculares que los pacientes con - placebo.

Todos los investigadores del UGDP convinieron que los resultados en este estudio indican que la combinación en la terapia no es más efectiva que la dieta sola en la prolongación de la vida. Más aún, estos resultados sugieren que la tolbutamida y dieta puede ser menos efectiva que la sola dieta o la dieta e insulina al menos respecto a la mortalidad por causas cardiovasculares (903).

Posteriormente se dio a conocer los resultados del - grupo de fenformina, encontrándose que no hay evidencia de que - sea mas efectiva que la dieta sola o la dieta e insulina en la pro- - longación de los pacientes estudiados. De hecho, la mortalidad - observada por todas las causas y en especial las cardiovasculares fué más alto que el observado en cualquier otro grupo de trata- - - miento. Mas aún, no hubo evidencia que fenformina fuera más - efectiva que cualquier otro tratamiento en la prevención en la inci- - dencia de complicaciones vasculares fatales asociadas con diabe-

tes. (904).

Los resultados del UGDP indican la necesidad de una revaloración del manejo de pacientes con Diabetes que comenzó en la madurez que no son insulino-dependientes.

Dentro de las implicaciones del estudio del UGDP se encuentra que la insulina o los agentes hipoglucémicos orales no dan mas protección contra las degeneraciones cardiovasculares que la dieta sola, por tanto, el uso de agentes terapéuticos adicionales debe ser justificado por razones diferentes a aquellas de que previenen las complicaciones cardiovasculares (907).

A continuación de esto vinieron informes en los cuales se criticaba estos resultados. Por ejemplo, Constan (1971) (905) tomó un grupo de 651 muertes de diabéticos de acuerdo con su tratamiento de dieta sola, dieta y tabletas de sulfonilurea, o dieta y pequeña o gran dosis de insulina, no pudo descubrir diferencia significativa alguna en la duración de la diabetes desde el comienzo hasta la muerte entre pacientes tratados con la dieta sola y aquellos tratados por dieta y tabletas hipoglucemiantes. Presenta una revisión crítica del informe de UGDP no encontrando justificación para condenar la terapia con tolbutamida como peligrosa. Como en cada tratamiento médico realmente eficiente, los compuestos de la sulfonilurea debería ser usada cuando sea necesaria y entonces darse con dosis apropiada, con la indispensable circunspección y lógica (905).

Mas tarde Seltzer (1972) (906) presentó una sumarización

de las críticas al informe UGDP tales como defectos en el proyecto no se muestran datos de angina pectoris, hipertensión uso de digitalis, anormalidad ECG, las dosis establecidas fueron más altas que las usadas en la práctica clínica y varios más.

Presenta defectos en la ejecución, por ejemplo dice que los pacientes admitidos en las 12 clínicas difieren grandemente con respecto al status sano de referencia. Los 1027 pacientes presentaron un estudio heterogéneo en lugar de uno homogéneo requerido para la prueba anticipada semejante a la UGDP. También el uso de las cantidades fijadas de tolbutamida, fenformina e insulina estándar, resultaron en un número desconocido de pacientes de cada grupo siendo sobretratada o inferotratada en términos de control de glucosa sanguínea en varias veces durante la investigación. También objeta que el tabaquismo, hipertensión, obesidad, hipercolesteremia e hipertrigliciridemia no fueron controlados durante el estudio; y la misma hiperglucemia fue inadecuadamente controlada en los pacientes del IVAR y varios más.

Defectos en el análisis estadístico diciendo que no fue hecho el "efecto de la diabetes" per se. Se crearon dos grupos no comparables en los grupos de 5 fenformina y tolbutamida se presentó que unas clínicas incluyeron pacientes más enfermos por lo que obtuvieron más muertes que en otras. Mencionan que el número -

total de muertes y las cardiovasculares en cada grupo de tratamiento fue también pequeño para medir la medición estadística comparativa entre los grupos. No hubo diferencias significativas entre el total de fatalidades por grupo de tratamiento.

Los defectos de la comparación de muertes de tolbutamida versus placebo. 12 de los 14 factores de referencia variable ocurrieron mas frecuentemente en el grupo de tolbutamida que en el placebo. Hubo una gran cantidad de causas de muerte en los dos grupos reflejando su no homogeneidad, presentando algunas otras.

Los defectos en la interpretación dicen que los del grupo de placebo no representan al "control dietético" y a que los grupos fueron inicialmente mantenidos a lo largo del estudio. De modo semejante, la falla en la fijación de dosis de tolbutamida, fenformina e ISTD para mantener el control de glucosa sanguínea no es la causa de ser agentes inefectivos, cuando es propiamente usado en conjunción con control dietético estricto. La conclusión subordinada del UGDP que el control de hiperglucemia no previene la enfermedad vascular es isostenible porque la hiperglucemia en ayunas no fue controlada, ni lo fueron otras variables que predisponen a la enfermedad vascular, La mortalidad cardiovasculares fue idéntica en los pacientes tratados con tolbutamida y fenformina con estructuras y modo de acción enteramente diferente. Este hecho, junto



con el gran exceso de mortalidad de tolbutamida en las seis "clínicas no fenformínicas" sugiere que toda la mortalidad fue debido al protocolo liberalmente establecido de pacientes con enfermedad cardiovascular avanzada al menos en tres de las seis primeras clínicas. Otra objeción fue que la alta mortalidad por causas cardiovasculares atribuidas a la tolbutamida no necesariamente se aplica a los resultados del UGDP en solo 1027 pacientes. No es aplicable a los 4 millones de diabéticos cuya diabetes empezó en la edad adulta, en los EUA.

El proyecto del UGDP si bien tiene defectos estos no son fundamentales y los resultados son significativos, aunque tal vez no en la proporción en que se obtuvo pero si tiene un valor real.

El hecho de usar dosis mayores que las usadas en la práctica clínica puede suponer que el resultado sea falso pero lo que puede hacer es que la proporción sea menor pero significativa.

También puede extenderse a todas las sulfonilureas pues la parte activa en todos estos compuestos es el grupo $-\text{SO}_2-\text{NH}-\text{CO}-\text{NH}$ que poseen por igual, sucediendo lo mismo con las biguanidas.

Para finalizar es bueno recordar que los problemas -

cardiovasculares son la principal causa de muerte en diabético y si los hipoglucemiantes orales no mejoran la terapia con la dieta respecto a la prevención de enfermedades cardiovasculares por lo que es prudente considerar: ¿Valdría la pena, por las ventajas, hacer que el paciente lleve una terapia con los hipoglucemiantes orales, - si no se va a lograr prevenir la enfermedad cardiovascular o cuando menos retardar su aparición y prolongar la vida del mismo ?

CONCLUSIONES

Se encuentra, despues de realizado este trabajo, que los hipoglucemiantes son una gran ayuda para la terapia antidiabética ya que permite un control más fácil del paciente diabético porque es menos molesto al ingerir una o dos cápsulas o comprimidos al día que las inyecciones repetidas de insulina ya sea cada 48 horas o en cada alimento.

La gran ventaja de las sulfonilureas es que no tienen gran toxicidad y pocos problemas gastrointestinales. Las biguanidas son de gran potencia pero presentan las desventaja de tener efectos gastrointestinales.

La mejor terapia de dieta con hipoglucemiantes orales es la que se realiza con fenformina y acetohexamida en forma conjunta.

Otra de las acciones importantes es el valor profiláctico de fenformina en el desarrollo de la Diabetes y cuando esta se llega a declararse es menos severa.

El principal inconveniente que presenta es que no previene en contra de las degeneraciones cardiovasculares por lo que debe emplearse solo cuando la dieta sola no logra controlar los síntomas y con supervisión del médico.

Se observó que se trabaja en mayor proporción con tolbutamida que cualquier otra sulfonilurea pues es el medicamento de referencia. En cuanto las reacciones adversas pueden extrapolarse a todas las sulfonilureas con ciertas reservas y la mayoría -

de las propiedades pues tienen el mismo grupo activo.

La principal recomendación que se hace es la de que los hipoglucemiantes orales no se usen como sustitutos de las restricciones dietéticas de los diabéticos.

Nuestra ignorancia sobre la causa básica de la diabetes es la mas grande barrera para que podamos tratar correctamente a esta enfermedad (888).

BIBLIOGRAFIA

1. Papaspyros, N. S.
The history of Diabetes Mellitus
2nd Ed.
Georg Thieme Verlag
Stuttgart (1964)
Pags. 1-71
2. Robbins, S. L.
Tratado de Patología
3a. Ed
Ed. Interamericana, S. A.
México (1968)
Pags. 123-9
3. Miliani, R.; La actividad aguda hipoglucémica de Tolazamida y tolbutamida intravenosamente. Estudio comparativo en hombres normales diabéticos y hepatopáticos. *Minerva Med.* 56, 3163 (1965). Tomado de *C. A.* 64, 10286d
4. Ferraro, E., Antognetti, M. R., Falchi, F.; Tolazamida y el daño hepático. *Minerva Med.* 56, 3609 (1965). Tomado de *C. A.* 64, 20490h
5. Moorhouse, J. A.; Una comparación de los efectos de tolazamida y tolbutamida sobre glucosa sanguínea e insulina sérica y los niveles de lípidos en diabéticos. *Can. Med. Ass. J.* 96(9), 536 (1967).
6. Antonini, F. M., Pertruzzi, E., Tinti, P., D'Alesandro, A. Andreani, G.; Acción de la tolazamida en la lipemia en pacientes diabéticos y arterioscleróticos. *Metabolismo*, 2(3), 169 (1966). Tomado de *C. A.* 66, 102965k
7. Brown, J. D., Stone, D. B.; Efecto antilipolítico de medicamentos derivados de la sulfonilurea en la lipólisis inducida en células grasas aisladas de rata. *Endocrinology*, 81(1), 71 (1967). Tomado de *C. A.* 67, 52427x
8. Volk, B. W., Lazarus, S. S.; Hiperfunción de células beta después del tratamiento a largo plazo con sulfonilurea. *Arch. Pathol.* 78(2), 114 (1964). Tomado de *C. A.* 62, 3277g
9. Marqués, M., Correa, P. R.; Actividad de sulfonamidas hipoglucémicas en la producción de CO₂ por el tejido adiposo -

- de rata in vitro. *Folia Endocrinol (Pisa)*, 17, 381 (1964).
Tomado de C. A. 62, 8266b
10. Klinger, R., Coste, P. D.; Tolazamida. Comparación de nuevas sulfonilureas hipoglucémicas y resistencia adquirida a sulfonilurea. *Minerva Med.* 55(56), 2237 (1964)
Tomado de C. A. 61, 13790 b
 11. Dulin, W. E., Oster, H. L., McMahon, F. G.; Una nueva sulfonilurea de gran potencia, N-(Hexahidro-1-azapinil)-N'-(p-tolilsulfonil)urea. (U-17835). *Procc. Soc. Exp. Biol. Med.* 107, 245 (1961). Tomado de C. A. 55, 21365d
 12. McMahon, F.; Medicamentos hipoglucémicos. Ensayo de dosis única. *Curr. Ther. Res., Clin. Exp.* 12(6), 418 - (1970). Tomado de C. A. 73, 43448b
 13. Valdez Ramos, M. J.; La tolazamida en el control de Diabetes Mellitus. *Prensa Méd. Mex.* 34, 66 (1969).
 14. McKendey, J. B., Gfeller, K. F.; Experiencia clínica de un compuesto antidiabético oral. Tolazamida. *Cán. Med. Ass. J.* 96, 531 (1967).
 15. Saad, S. F.; Posibles efectos estrogénicos y antiandrogénicos en ratas tratadas con agentes hipoglucémicos orales. Tolbutamida y acetohexamida. *J. Pharm. Pharmacol.* 21, 314 (1969). Tomado de C. A. 71, 20788g
 16. Gershberg, H., Hecht, A.; Efecto antidiabético de acetohexamida. Efecto del suplemento potásico. *N. Y. State J. Med.* 69(10), 1287 (1969). Tomado de C. A. 71, 48140w
 17. Ralston, R. O.; Comparación clínica de la potencia de acetohexamida y tolbutamida. *Current Ther. Res., Clin. Exp.* 11(5), 227 (1969). Tomado de C. A. 72, 53638g
 18. Yu, Tsai-Fan., et al.; Propiedades hipoglucémicas y uricosúricas de acetohexamida e hidroxexamida. *Metab., Clin. Exp.* 17(4), 309 (1968). Tomado de C. A. 68, 113305a
 19. Hershman, J. M., Kondering, K.; Efecto de los medicamentos derivados de la sulfonilurea en la Tiroides y enlace de la proteína sérica de tiroxina de rata. *Endocrinology*, 83(1), 74 (1968). Tomado de C. A. 69, 50794g

20. Boshell, B. R., Willensky, A. S., Berretl, J. C., Almon, J. V.; Acetohexamida. Comparación con otras sulfonilurea en el tratamiento de Diabetes Mellitus. Clin. Pharmacol. Therap. 3, 750 (1962). Tomado de C. A. 58, 3808b
21. Loredo Amuchastegui, A., Cáceres Gordillo, H., Diabettes y acetohexamida. Semana Méd. (Buenos Aires), 121, - 1949 (1962). Tomado de C. A. 59, 3247c
22. Cardonet, L. J., et al.; El uso de acetohexamida en Diabetes estable. Semana Méd. (Buenos Aires), 122, 317 - (1963). Tomado de C. A. 59, 10677e
23. Field, J. B., Taylor, S. A.; Valoración clínica de acetohexamida, una nueva sulfonilurea. Diabetes, 12, 252, - (1963). Tomado de C. A. 59, 13252b
24. Stone, D. B., Brown, J. D.; Efectos de los medicamentos derivados de la sulfonilurea en ácidos grasos libres y glucosa sanguínea en hombres. Tomado de C. A. 65, 6154c Diabetes, 15(5), 314 (1969).
25. Sheldon, J., Taylor, K. W., Anderson, J.; Efectos del tratamiento prolongado con acetohexamida en la función de las células de los islotes pancreáticos en Diabetes que comenzó en la madurez. Metab., Clin. Exp. 15(10), 874 (1966). Tomado de C. A. 65, 19196d
26. Galloway, J. A., McMahon, R. E., Culp, H. W., Marshall F. J., Yong, E. C.; Metabolismo, niveles sanguíneos y velocidad de excreción de acetohexamida en humanos. Diabetes, 16, 118 (1967). Tomado de C. A. 66, - 74579e
27. Field, J. B.; Ohta, M., Boyle, C., Remer, A.; Potenciación de acetohexamida por fenilbutazona. N. Engl. J. Med. 277, 889 (1967). Tomado de C. A. 67, 115466g
28. Smith, D. L., Vecchio, J. T., Forist, A. A.; Metabolismo de sulfonilureas antidiabéticas en el hombre. I. Vida media biológica de p-acetilbencensulfonilureas. U-18536 y acetohexamida y sus metabolitos. Metab, Clin, Exp. 14 - (3), 229 (1965). Tomado de C. A. 62, 15250f

29. Sheldon, J., Anderson, J., Storer, L.; Concentración sérica y excreción renal de sulfonilureas. *Diabetes*, 14 (6), 362 (1965). Tomado de C. A. 63, 8897a
30. Agarie, O. A.; Efecto de la acetohexamida en la hiperglucemia diabética. *Ref. Ibética Endocrinol.* 10(59), 489 (1963). Tomado de C. A. 61, 16685g
31. Walles, J. S.; Root, M. A., Anderson, R.C.; Reducción metabólica de acetohexamida en diferentes especies. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 107, 583 (1961). Tomado de C. A. 55, 23811c
32. Radding, R. S., Kern, L. R., Owens, J. C.; Farmacología comparativa de sulfonilureas. *Metab., Clin. Exp.* 11, 411 (1962). Tomado de C. A. 57, 3990f
33. Owen, Jr., J. A.; Clinical evaluation of acetohexamide in treatment of Diabetes. *Metab., Clin. Exp.* 11, 475 (1962).
34. Lozano Castañeda, O., Camerini Dávalos, R. A., Krall L. P., Marble, A.; Dos años de experiencia con acetohexamida. *Metab., Clin. Exp.* 13, 99 (1964).
35. Loubatires, A., Mariani, M., Alric, R.; Papel del páncreas en contra de la acción diabétogena de la hormona del crecimiento. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 155, 338 (1961). Tomado de C. A. 56, 894i
36. Maha, G. E., Kirtley, W. R., Root, M. A., Anderson, R. C.; Acetohexamida. Informe preliminar sobre un nuevo agente hipoglucémico oral. *Diabetes*, 11, 83 (1962).
37. Drey, N. W., Karl, M., Tausing, B. L., Rubin, R., Joshi, R. A., Blumenthal, H. T.; Observaciones preliminares en la histoquímica e histopatología en diabéticos que reciben sulfonilurea euglucémica. *Metab., Clin. Exp.* 8, 676 (1959).
38. Marble, A.; Oral hypoglycemic agents in the management of Diabetes Mellitus. *Med. Clin. N. America*, 42 (sept), 1163 (1958).
39. Cervantes Amezcua, A.; Simposium sobre los proble-

- mas fundamentales de la Diabetes. Hipoglucemiantes orales. Prensa Méd. Mex. 27, 133 (1962).
40. Owen, J. A.; Comparación clínica de tolbutamida, cloropropamida y metahexamida en el tratamiento de Diabetes. *Metab., Clin. Exp.* 8, 667 (1959).
 41. Berlung, B., Jakobson, T.; Comparación de acetohexamida con otras sulfonilureas en el tratamiento de Diabetes Mellitus. *Acta Med. Scand.* 178(6), 735 (1955).
 42. West, K. M.; McCampbell, S. R.; Potencia hipoglucémica en hombres de un nuevo derivado de la sulfonilurea, cloropropamida. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 98, 724 (1958). Tomado de C. A. 53, 3483a
 43. Root, M. A., Sigal, M. V., Anderson, R. C.; Farmacología de 1-(p-clorofenilsulfonil)-3-propil urea. (Cloropropamida). *Diabetes*, 8, 7 (1959). Tomado de C. A. 53, 7421g
 44. Coates, J. R., Robbins, J. J.; Choque hipoglucémico severo debido a cloropropamida. *J. Am. Med. Ass* 170, 82 (1959). Tomado de C. A. 53, 16344e
 45. Loubatieres, A., de Laclos, Ch. F., Mariani, M.; Característica de las manifestaciones una hipoglucemia severa provocadas por sulfonamidas mas activas. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 152, 1763 (1958). Tomado de C. A. 53, 17328e
 46. Eger, W., Reincke, A.; Sulfonamidas como agentes protectores de Hígado. *Arneim-Forsch.* 9, 363 (1959). Tomado de C. A. 53, 18300g
 47. Esmann, V., Lundback, K., Madsen, P. H.; Efectos clínicos y de laboratorio de Cloropropamida, un nuevo compuesto antidiabético oral. *Acta Med. Scand.* 164, 73 (1959). Tomado de C. A. 53, 19131h
 48. Apelbaum, J.; Acción tóxica e hipoglucémica de Cloropropamida, 1-propil-3-(p-clorofenilsulfonil)urea. *Rev. Soc. Arg. Biol.* 34, 224 (1958). Tomado de C. A. 53, 19145g
 49. Jaerger, D. A., Deakontides, A. B., Dimitrakis, M., Schneider, J. A.; Antagonismo de al succinicolina a la hipoglu

- cemia inducida por Cloropropamida. Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 101, 532 (1959). Tomado de C. A. 53, 20518d
50. Stewart, R. C., Piazza, E. V., Hyman, H., Hurwitz, D.; - Terapia con Cloropropamida de Diabetes. Valoración. New Engl. J. Med. 261, 427 (1959). Tomado de C. A. 53, 20556g
51. Welles, J. S., Root, M. A., Anderson, R. C.; Metabolitos urinarios de Cloropropamida en perros, conejos y hombres. Proc. Soc. Expt. Biol. Med. 101, 668 (1959). Tomado de C. A. 54, 743i
52. Tropeano, L. et al.; Acción inhibitoria de Cloropropamida en algunos sistemas enzimáticos: Transaminasa, Deshidrogenasa succínica y Arginasa. Minerva Med. 2502, (1959). Tomado de C. A. 54, 1723h
53. Beretta, P., Punturiem, E.; Variación del nivel de Colesterol en diabéticos durante el tratamiento con Cloropropamida Minerva Me., 2562 (1959). Tomado de C. A. 54, 1724a
54. Rimini, R, Palmas, S.; Comportamiento de proteínas séricas, lipoproteínas y glucoproteínas en diabéticos tratados con derivados de la sulfonilurea. Minerva Med., 2573 (1959). Tomado de C. A. 54, 1724b
55. Loubatieres, A., Mariani, M., de Laclos, Chr. F.; Estudio experimental de Cloropropamida. J. Phisiol. (Paris) 51, 520 (1959). Tomado de C. A. 54, 1725c
56. Lazarus, S. S., Volk, B. W.; Comparación en conejos de la hipoglucémica y la desgranulación de células beta después de varias dosis de sulfonilureas. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 102, 67 (1959). Tomado de C. A. 54, 1733a
57. Nunnari, R. et al.; Actividad de la transaminasa en suero sanguíneo en pacientes diabéticos después de la administración de cloropropamida. Bol. Soc. Med. chir. Catania 26, 567 (1958). Tomado de C. A. 54, 3748h
58. Tropeano, et al.; Acción inhibitoria de Cloropropamida en el proceso de transaminación in vivo. Boll. Soc. med. chir. Catania 26, 741 (1958). Tomado de C. A. 54, 4915i

59. Carmichel, R. H.; Un método de rutina para la determinación de Cloropropamida en plasma. *Clin. Chem.* 5, 597 (1959). Tomado de C. A. 54, 9872h
60. Knosx, L. J., Doenges, J. P.; Estudio comparativo de algunos efectos de los agentes hipoglucémicos orales. *Am. J. Med. Sci.* 238, 427 (1959). Tomado de C. A. 54, 9096d
61. Craing, J. W., Miller, M., Mills, F. D., Nicherson, N.; Comparación de la potencia hipoglucémica de Tolbutamida y Cloropropamida. *J. Am. Med. Assoc.* 172, 779 (1960). Tomado de C. A. 54, 11260d
62. De Lawter, D. E. and Moss, J. M.; Twelve years, Experience with oral agents in treatment of Diabetes Mellitus. *Medicinal Times* 96, 855 (1968).
63. Grande, F., Martínez, C.; El efecto de la Cloropropamida en ratones aloxánico diabéticos. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 74, Art. 3, 817 (1959). Tomado de C. A. 54, 13407d
64. Lundbaek, K., Nielsen, K, and Rafaelsen, O. J.; Effect of oral antidiabetic compounds on glucose tolerance on isolated muscle. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 74, Art. 3, 419 (1959). Tomado de C. A. 54, 12362a
65. West, K. M. and McCampbell, S. R.; Relative potencies of chlorpropamide and tolbutamide in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 74, Art. 3, 473 (1959). Tomado de C. A. 54, 12362f
66. Clarke, D. W.; Effects of administration of chlorpropamide upon the carbohydrate metabolism of isolated tissues. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 74, Art. 3, 478 (1959). Tomado de C. A. 54, 12362h
67. Sass, M. and Handelsman, M. B.; In vivo effect of Insulin and chlorpropamide on certain enzymes in rats. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 74, Art. 3, 482 (1959). Tomado de C. A. 54, 12363a
68. Craig, J. W., Drucker, W. R., Miler, M., Woodward Jr. H. and Molzahn, V.; A comparison of the influence of Tolbutamide and small doses of insulin on the splanchnic

- nic output and peripheral up take of glucose in man. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74, Art. 3, 537 (1959). Tomado de C. A. 54, 12363d
69. Foá, P. P., Galansino, G., D'Amico, G. and Kanameishi, D.; Comaparaso of some effects of insulin, chlorpropamide, and other hypoglycemic substances. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74, Art. 3, 570 (1959). Tomado de C. A. 54, 12363f
70. Dobson, H. L., Guilak, H. and Greene, J. A. Efect of chlorpropamide on intermediary metabolism in human subjects. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74, Art 3, 575 (1959). Tomado de C. A. 54, 12363h
71. Knauff, R., Fajans, S. S., Ramirez, E. and Conn, J. W.; Metabolic studies of chlopropamide in normal men and diabetic subjects. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74, Art. 3, 603 (1959). Tomado de C. A. 54, 12364d
72. Downie, E., Bornstein, J., Breidahl, H.; Preliminary clinical and experimental studies with chlorpropamide in Diabetes Mellitus. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74, Art. 3, 810 (1959). Tomado de C. A. 54, 12364e
73. Knick, B.; Clinical and experimental studies with chlorpropamide in Diabetes Mellitus, in normal individuals, and in nondiabetics with hepatic disease. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74 Art. 3, 858 (1959). Tomado de C. A. 54, 12364g
74. Danowsky, T. S. and Mateer, F. M.; Comparative hypoglycemic effects of chlopropamide, tolbutamide and furfurylurea. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74, Art. 3, 971 (1959). Tomado de C. A. 54, 12364i
75. Danowsky, T. S., Leinberger, M. and Mateer, F. M.; Chlorpropamide in single dosage and the response to insulin or glucose in diabetics; the absence of evidence of increased glucose utilization. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74, Art. 3, 979 (1959). Tomado de C. A. 54, 12365c
76. Danowsky, T. S., Mateers, F. M. and Moses, C.; Cortisone enhancement of peripheral utilization of glucose and the effects of chlorpropamide. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74, Art.

- 3, 988 (1959). Tomado de C. A. 54, 12365d
77. Scheneider, J. A., Salgado, E. D., Jaerger, D. and Delahunt, Ch.; The pharmacology of chlorpropamide. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 74, 427 (1959). Tomado de C. A. 54, 14445c
78. Johnson, P. C., Hennes, A. R., Driscoll, T. and West, K. M.; Metabolic fate of chlorpropamide in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 74, 471 (1959). Tomado de C. A. 54, 14445h
79. Madison, L. L., Combes, B., Unger, R. H. and Kaplan, N.; The relation between the mechanism of action of the sulfonylureas and the secretion of insulin into portal circulation. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 74, 548 (1959). Tomado de C. A. 54, 14446a
80. Schambye, P., Tarding, F. Changes induced by insulin and tolbutamide in the glucose output of the liver. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 74, 557 (1959). Tomado de C. A. 54, 14446e
81. Polosa, P., DiSalvo, C.; Variaciones en los leucocitos y eosinófilos de un grupo de diabéticos despues del tratamiento con sulfonilureas. *Giorn. Gerenterol.* 7, 982 (1959). Tomado de C. A. 54, 16633a
82. Melrose, A. E.; Ictericia inducida por medicamentos, *Scot. Med. J.* 5, 250 (1960). Tomado de C. A. 54, 21455a
83. Tuchmann-Duplessis, H., Mercier-Parot, L.; La influencia de dos sulfonamidas hipoglucémicas, Carbutamida y Cloropropamida, en el desarrollo post-natal de rata. *Comptl. Rend.* 250, 3733 (1960). Tomado de C. A. 54, 21483h
84. Loubatieres, A., Mariani, M. Fruteau de Lacos, Chr., Sassione, A.; La acción crónica de sulfonamidas antidiabéticas en perros incompletamente despancratizados. *J. Physiol. (Paris)* 52, 155 (1960). Tomado de C. A. 54, 23010g
85. Hernández Jauregui, R.; Efectos hipoglucémicos comparativos de sulfonamidas Carbutamida, Tolbutamida y Cloropropamida. *Medicina (Méx)* 39, 553 (1959).

86. Tuchmann-Duplessis, H., Mercier-Parot, L; La influencia de Carbutamida y Tolbutamida en el desarrollo post-natal - en rata. *Comptl. Rend.* 249, 160 (1959). Tomado de C. A. 55, 2894f
87. Johnson, P. C., West, K. M., Masters, V. F.; Enlace con Albúmina de Cloropropamida. *Metab., Clin. Exptl.* 9, 111 (1960). Tomado de C. A. 55, 9681d
88. Ditschuneit, J., Pfeiffer, -E. F., Rossenbeck, H. G.; Ac-
ción de sulfonilureas y biguanidas en el metabolismo de car-
bohidratos en tejido graso y diafragma aislados de rata. -
Klin. Wochsch. 39, 71 (1961). Tomado de C. A. 55, 11638i
89. Loubatieres, A., Sassiones, A., Mariani, M., Fruteau de
Laclos, Chr.; Acciión antidiabética de sulfonamidas hipoo-
glucémicas en perros privados del 90% del páncreas. *Compt:
Rend. Soc. Biol.* 154, 1475 (1960). Tomado de C. A. -
55, 12460f
90. Genes, S. G., Makerevich-Ga'l'perin, L. M., Usekenko, -
S. N; Efectos de la ciclamida, clorciclamida, cloropropa-
mida y butamida en el nivel de glucosa sanguínea en ratas.
Farmakol. i Toksicol. 23, 535 (1960). Tomado de C. A. -
55, 14724a
91. Kissel, P., Debry, G., Guibert, -A., Vitte, J. P.; Cloro-
propamida en la terapia de Diabetes. *Rev. Med. Nancy* 86, -
205 (1961). Tomado de C. A. 55, 16822i
92. Middleton, E. J., McLanghlan, J. M.; El efecto de ciertas
sulfonilureas en el metabolismo del ácido pantoténico en ra-
ta. *Can. J. Biochem. and Physiol.* 39, 837 (1961). Toma-
do de C. A. 55, 16822d
93. Bastide, P., Jacqueneet, L., Simon, E., Maunia, M. T., -
Dastague, G,; Fijación de varias sustancias a proteíñas -
humanas y bovinas. *J. Physiol. (Paris)* 53, 265 (1961). To-
mado de C. A. 55, 20179d
94. Aliota, N, Cancelario, M; Estudio comparativo de la quí-
mica, farmacología y propiedades terapéuticas de cloropro-
pamida con aquellas de Carbutamida y Tolbutamida. *Recen*

- tia Med. 25, 711 (1960). Tomado de C. A. 55, 21357f
95. Loubatieres, A., Mariani, M., Sassione, A., Fruteau de Laclos, Chr.,: Efectos de la administración de Cloropropamida por 20 meses en perros sensibilizados a la Diabetes por pancratomía subtotal. *Comptl. Rend. Soc. Biol. - Med.* 155, 335 (1961). Tomado de C. A. 56, 4053e
96. Andrews, M. M.; Algunos efectos del salicilato, Cloropropamida e Insulina en el metabolismo de carbohidratos de ratas normales y diabéticas. *Metab., Clin. Exptl.* 10, 678 (1961). Tomado de C. A. 56, 4056a
97. Carlson, L. A., Ostman, J.; Efecto de Cloropropamida en los niveles séricos de lípidos en Diabetes Mellitus *Acta Med. Scand.* 170, 561 (1961). Tomado de C. A. 56, 12276i
98. Fitzgerald, M. G., Gaddie, R., Malins, J. M., O'Sullivan, D. J.; Sensibilidad al alcohol en diabéticos que reciben Cloropropamida. *Diabetes*, 11, 40 (1962). Tomado de C. A. 56, 12278e
99. Maggi, G., Rodari, T., Gamba, G.: Comportamiento del nivel sanguíneo de glucagon en pacientes diabéticos con Cloropropamida. *Folia Endocrinol. (Pisa)* 14, 641 (1961). Tomado de C. A. 56, 13514b
100. Kaldor, A. Pogatsa, G; Acción hepática de agentes hipoglucémicos orales. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* 18, 69 (1962) Tomado de C. A. 57, 2797e
101. Royer, R., Laumarche, M., Debey, G.; Efecto de Antabuse de Cloropropamida, *Compt. Rend. Soc. Biol.* 156, 305 (1962). Tomado de C. A. 57, 11809f
102. Truit, E. B., Duritz, G., Morgan, A. M., Prouty, R. W.; Acción semejante a disulfiram producida por compuestos de la sulfonilureas hipoglucémicas. *Quart. J. Studies Alc.* 23, 197 (1962). Tomado de C. A. 57, 11820c
103. Kim, M. H., Kanh, S. S., Kim, E. J.; Efectos de algunas sulfonilureas hipoglucémicas en glucosa sanguínea de personas sanguíneas. *Korean J. Internal. Med.* 5, No. 6, 33 (1962). Tomado de C. A. 57, 11826f

104. Tardos, L., Erdey, I.; Farmacología de p-clorofenil-sulfonil propil urea. *Farmakol i Toksikol.* 25, 93 (1962). Tomado de C. A. 57, 14389e
105. Yabo, R., D'Aurea, L., Foglia, V. G.; Acción de la Cloropropamida en el periodo prediabético experimental en rata. *Rev. Soc. Arg. Biol.* 37, 163 (1961). Tomado de C. A. 57, 15764a
106. Hennes, A. R., Moore, M. Z., Mastus, V. F.; Estudios del metabolismo de colesterol con acetato ¹⁴C en pacientes diabéticos y con hipercolesteremia. *Metab., Clin. Exptl.* 11, 925 (1962). Tomado de C. A. 57, 17280b
107. Genes, S. G., Charnaya, P. M.; Efecto de Cloropropamida en la entrada de azúcar sanguíneo en cerebro y extremidades posteriores. *Byul. Eksperim. Biol. i Med.* 54(8), 53 (1962). Tomado de C. A. 57, 17325a
108. Gwinup, G.; Hipoglucemia por Leucina en estado de función reducida de los islotes. *Diabetes* 11, 397 (1962). Tomado de C. A. 58, 8310c
109. Rodari, T., Maggi, G., Speochia, G.; Comportamiento del nivel insulínico sanguíneo después de la administración de Cloropropamida en Diabetes. *Folia Endocrinol. (Pisa)* 14, 625 (1961). Tomado de C. A. 58, 8342b
110. Tropeano, L., Belfiore, F., DiStefano, S.; Inhibición ejercida por sulfonilureas en la actividad de la Deshidrogenasa succínica en homogenado de corazón de cuy. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 36, 491 (1960). Tomado de C. A. 58, 11850a
111. Tropeano, L., Belfiore, F., DiStefano, S.; Inhibición por sulfonilureas en la actividad de Arginasa en homogenado de Hígado de cuy. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 36, 495 (1960). Tomado de C. A. 58, 11850b
112. Tropeano, L., Belfiore, F., DiStefano, S.; Exclusión de la evidente inhibición de sulfonilurea de aldolasa en homogenado de hígado de cuy. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 36, 498 (1960). Tomado de C. A. 58, 11850c

113. Tropeno, L., Belfiore, F., DiStefano, S.; Acción de Carbutamida y Cloropropamida en la actividad de Deshidrogenasa láctica de homogenado de corazón de cuy. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 36, 501 (1960). Tomado de C. A. 58, 11850c
114. Lucas, C. Reaven, G.; Hipoglucemia inducida por Cloropropamida potenciada por Leucina. *J. Clin. Invest.* 42, 230 (1963). Tomado de C. A. 58, 14600h
115. Pagliaro, L., Notarbartolo, A.; Deshidrogenasa alcohólica en Hígado humano de diabético. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 37, 1127 (1961). Tomado de C. A. 59, 3189b
116. Polacek, M. A., 'Ellison, E. H.'; Estimulación inducida por insulina de la secreción gástrica ácida. *J. Amer Med. Assoc* 183, 1006 (1963). Tomado de C. A. 59, 4452c
117. Foglia, V. G., Yabo, R.; Tolerancia a la glucosa en ratas normales tratadas con Cloropropamida. *Re., Soc. Arg. Biol.* 37, 381 (1961). Tomado de C. A. 59, 5670c
118. Royer, R., Lamrche, M., Debry, G.; Comparación de consumo espontáneo de alcohol por ratas bajo influencia de sulfonamidas hipoglucémicas. *Comptl. Rend. Soc. Biol.* 157, 161 (1963). Tomado de C. A., 59, 8023c
119. Brigante, J. C.; Cloropropamida en ratas con insuficiencias endocrinas en relación a la tolerancia a la glucosa. *Semana Med. (Buenos Aires)*. 122, 14 (1963). Tomado de C. A. 59, 8028 b
120. Knopf, R.F., Fajans, S. S., Floyd, J. C., Conn, J. W.; Comparación experimental de la sensibilidad natural e inducida a la hipoglucemia por leucian. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 23(6) 579 (1963). Tomado de C. A. 59, 14421e
121. Vrstraete, M., Aurery, A., Mars, H., Vermynen, J.; Influencia de la Cloropropamida y glucosa en la actividad fibrinolítica. *J. Lab. Clin. Med.* 61(6), 926 (1963). Tomado de C. A. 59, 14460g
122. Onitsev, P. I., Kosopolyanskaya, M. M.; Farmacología de Cloropropamida. *Farmakol. i. Toksikol.* 26(3) 319 (1963). Tomado de C. A. 60, 1009a

123. Onitsev, P. I., Selinchenko, A. G., Efectos morfológicos de Cloropropamida, en la sangre periférica. *Farmakol. i Toksikol.* 26(6) 715 (1963). Tomado de C. A. 60, 13764d
124. Yabo, R., D'Anna, L., Foglia, V. G.; Acción de la Cloropropamida en el desarrollo de Diabetes experimental en rata. *Comptl. Rend. Soc. Biol.* 157, 1812 (1963). Tomado de C. A. 60, 16381c
125. Brigante, J. C.; Tolerancia a la glucosa en ratas normales y pancreatectomizadas despues de diferentes tratamientos previos. *Rev. Soc. Arg. Biol.* 38(7, 8) 355 (1962). Tomado de C. A. 61, 1150h
126. Stein, J. H., Hamilton, H. E., Shuts, R. F., Agranulocitosis por Cloropropamida. Un caso reportado con confirmación por estudios de leucoaglutinación. *Arch. Internal. Med.* 113(2) 186 (1964). Tomado de C. A. 61, 1158d
127. Loubatieres, A., Mariani, M. M., Alric, M. R., Fruteau de Laclos, C.; Acción antidiabética de Cloropropamida en diabetes experimental latente en perros. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 157(12) 2247 (1963). Tomado de C. A. 61, 3580c
128. Yamada, K. et al.; La respuesta a la prueba intravenosa de la Cloropropamida en Diabetes Mellitus. *Nippon Naibun pi Gakkai Zasshi*, 39(5) 489 (1963). Tomado de C. A. 61, 6242f
129. Carlson, L. A., Astman, J.; Influencia de Cloropropamida y salicilato en los lípidos plasmáticos en hombre *Proc. Intern. Pharmacol. Meeting, 1st. Stockholm, 1961*(2) 157 (Pub 1962). Tomado de C. A. 61, 6243d
130. Malaisse, W., Bellens, R., Franckson, J. M. R.; Comparación de 2 compuestos con acción hipoglucémica en la glucosa sanguínea y asimilación de glucosa en perros normales. *Arch. Intern. Pharmacodyn.* 149, (1-2) 290 (1964). Tomado de C. A. 61, 7538b
131. Hauz, E. A., Cornatzer, W. E. Luper, M.; Función hepática en la terapia con Cloropropamida. 5 años de estudio clínico en 181 pacientes. *J. Am. Med. Assoc.* 188(3) 237 (1964). Tomado de C. A. 61, 12509h

132. Hautman, E., Miculinic, R.; Estudio comparativo de las pruebas de tolerancia a la glucosa-Insulina, Cloropropamida y tolbutamida. *Lijecnicki Vjesnik* 86, (4), 427 (1964). Tomado de C. A. 61, 15245a
133. Royer, R. Debry, G., Lamarche, M.; El síndrome vasomotor debido al alcohol, seguido de la administración de hipoglucémicos. *Therapie* 17, (5) 989 (1962). Tomado de C. A. 61, 15245a
134. Pogatsa, G., Nemeth, M. L., Saghy, M.; Efecto de la Cloropropamida en la síntesis de urea hepática y gluconeogenesis. *Orv. Hetilap.* 105(26), 1217 (1964). Tomado de C. A. 62, 953f
135. Krut, L. H., Barshy, R. F.; Efecto del mejoramiento en la utilización de glucosa en la lipemia postprandial de la enfermedad cardioisquémica. *Lancet* 1964 II, 1136. Tomado de C. A. 62, 7017b
136. Salann, L. E., Reaven, G. M.; Efecto de los agentes hipoglucémicos orales en la actividad en suero insulinoimética de pacientes con varios grados de intolerancia a los carbohidratos. *Metab., Clin., Exptl.* 14(1) 26 (1965). Tomado de C. A. 62, 9565g
137. Feanley, G. R., Chakrabarti, R.; Mejoramiento farmacológico de la actividad fibrinolítica en sangre. *J. Clin. Pathol.* 17(3) 328 (1964). Tomado de C. A. 62, 11044a
138. Yoshinaga, T, Shinji, Y., Nakajima, I.; Contenido de gránulos beta y enlace de grupo proteínico S-S y S-H en células beta de ratas seguida de la administración de glucosa, compuestos de las sulfonilureas y parabiosis, *Endocrinol. Japan*, 33 (1964). Tomado de C. A. 62, 15281c
139. Pogatsa, G., Kaldor, A.; Efecto de la Cloropropamida en la síntesis de la urea y gluconeogénesis en Hígado Diabéticos 14(4) 209 (1965). Tomado de C. A. 62, 16800c
140. Genes, S. G., Makarevick-Gal'perin, L. M., Dependencia del contenido de glucógeno en hígado y músculo en la duración de la acción de la Cloropropamida y en la duración de un periodo sin alimento. *Tr. Ukr. Inst. Eksperim. En-*

- doocrinol. 19, 3 (1964). Tomado de C. A. 62, 16845h
141. Genes, S. G., Makarevick-Gal'perin, L. M., Plavskoya, A. A.; Efectos comparativos de potenciación de Insulina e hipoglucémicos de Cloropropamida y Clorisopropamida. Tr. Ukr. Inst. Eksperim. Endocrinol. 19, 16 (1964). Tomado de C. A. 62, 16846b
142. Anton, V. y González Rodríguez, J.; Mecanismo de acción de la 1-(p-clorobencensulfonil)propil urea. Rev. Españ. Fisiol. 20(4) 147 (1964). Tomado de C. A. 63, 6214h
143. Loeb, H., Rasio, E., Conard, V.; Niños sensibilizados por Cloropropamida a la acción de la leucina. Rev. Franc. Etudes Clin. Biol. 10(4) 423 (1965). Tomado de C. A. 63, 9842a
144. Genes, S. G., Charnaya, P. M.; Papel de varios tejidos en la potenciación de Cloropropamida del efecto insulínico. Probl. Endokrinol. i Gormonsterap. 11(4) 105 (1965). Tomado de C. A. 63, 12191d
145. Amery, A., Maes, H. Vermylen, J., Verstraete, M.; Efecto de la Cloropropamida y glucosa en la actividad fibrinolítica. Thromb. Diath. Haemorrhag., Suppl. 7(3) 71 (1962) (Pub. 1963). Tomado de C. A. 63, 12209c
146. Desplaces, A., Jousse, S.; Diferenciación entre "toxicidad específica" y no específica de varios agentes hipoglucémicos; Ann. Pharm. Franc. 23(6), 411 (1965). Tomado de C. A. 63, 13872h
147. Balase, E. et al.; Acción de la cloropropamida en el balance de ácidos grasos hepáticos y esplénico en perros normales. Arch. Inter. Pharmacodyn. 155(2), 487 (1965). Tomado de C. A. 63, 13879b
148. Ghannem, M. H.; Fallas secundarias a la respuesta de los antidiabéticos orales. Intern. Congr. Chemotherapy, Proc. 3rd Stuttgart 1963(1), 357 (Pub. 1964). Tomado de C. A. 63, 15383a
149. González Barranco, J., Domenege, M. L. y García Reyes J. A.; Cloropropamida y su administración intravenosa en pacientes diabéticos humanos. Rev. Invest. Bol., Univ. Gua-

- dalajara, 4(3), 85 (1964). Tomado de C. A. 63, 18811g
150. Loubatieres, A.; Efecto de la prolongada administración de sulfonamida hipoglucémica (Cloropropamida) en perro pancreatomizado subtotalmente. *Stuct. Metab. Pancretic Islet, Proc. Intern Symp., 3rd, Uppsala, Stockholm*, - 437 (1963). (Pub. 1964). Tomado de C. A. 64, 11734g
151. Loubatieres, A., Mariani, M. M., Alric, R.; Trata--- miento preventivo de Diabetes con Cloropropamida. Un - experimento prolongado en perros con Diabetes potencial *Compt. Rend. Soc. Biol.* 159(8-9), 1799 (1965). Tomado de C. A. 64, 16488g
152. Ogita, Z., Tasai, T., Ogita, S., Inui, H.; Efecto de Clo ropropamida en los sistemas endocrinos en ratones. *Med. J. Osaka Univ.* 16(1-2), 69 (1965). Tomado de C. A. 65, 1262g
153. Rasio, E., Balasse, E., Malaisse, W., Bellens, R., - Franckson, J. M. R.; Efectos comparativos de Cloropro pamida y Carbutamida en la glucemia, actividad insulíni - ca y niveles de ácidos en humanos normales. *Arch. In-- tern. Pharmacodyn. Therapie* 159(2), 366 (1962). Toma- do de C. A. 65, 2876c
154. El-Badey, A.; Nefropatía reversible durante el tratamien to de Diabetes Mellitus con derivados de sulfonilureas. - *Egypt. Pharm. Bull.* 44(4), 405 (1962). (Pub. 1964). To- mado de C. A. 65, 4440g
155. Pogatsa, G., Kaldor, A, Vizi, S. E.; Efecto de las sulfo nilureas hipoglucémicas en la glucogenolisis de Hígado - producida por isoproterenol. *Magy. Tud. Akad. V. Orv. Tud. Oszt. Kolemery*, 16(4), 371 (1965). Tomado de C. - A. 65, 9540g
156. Kozopolyanskaya, M. M.; Efecto de una preparación de - Cloropropamida en el sistema cardiovascular de anima-- les con diabetes aloxánica. *Tr. Ukr. Nauch-Issled. Inst. Ekop. Endocrinol.* 20, 105 (1965). Tomado de C. A. 66, 54166q

157. Nakajima, I.; Estudios histoquímicos de la función endocrina de los islotes pancreáticos. II. El efecto de la sulfonilurea en el enlace disulfuro de la proteína y grupo sulhidrilo de las células beta. *Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi*, 42 (6), 681 (1966). Tomado de C. A. 66, 74548u
158. Picq, J., Consgny, P.; Diabetogénica, Pancreatitis calcareosa tratadas con Cloropropamida; tratamiento oral de adultos con Diabetes e Hipoglucemia. *Diabetes* No. 8, 301-3, -305, 307 (1966). Tomado de C. A. 66, 74825g
159. Kawanishi, H.; Estudios con microscopio electrónico sobre el mecanismo secretor de las células de los islotes pancreáticos, con referencia especial a células beta. Secreción normal en ratones, ratas, conejos, bloqueo y estimulación de la secreción por una dosis simple intravenosa de glucosa o Cloropropamida. *Endocrinol. Jap.* 13 (4), 358 (1966). Tomado de C. A. 66, 103840r
160. Gershbiein, L. L.; Efecto de agentes hipoglucémicos en la regeneración hepática. *Biochem. Pharmacol.* 16(6), 1117 (1967). Tomado de C. A. 67, 42352e
161. Reaven, G., Dray, J., Ballot, N.; Efecto de la Cloropropamida en la glucosa sérica y concentración de insulina inactiva en pacientes con Diabetes Mellitus que comenzó en la madurez. *Diabetes* 16(7), 487 (1967). Tomado de C. A. 67, 72391k
162. L. Riggs, D., et al.; La influencia del pretratamiento con Cloropropamida en la expulsión de Insulina y Hormona del crecimiento después de Arginasa. *Postgrad. Med. J.* 43 (501), 458 (1967). Tomado de C. A. 68, 20661g
163. Maccari, M.; Acción del dicloroetano de isorpopilamonió en las convulsiones por choque hipoglucémico. *Arch. Ital. Sci. Farmacol.* 15 (3-4), 159 (1965). Tomado de C. A. 68, 29727z
164. De Beer, L., De Schepper, J.; Efectos metabólicos de sulfonilureas hipoglucémicas. II. Efecto in vitro en la síntesis libre de célula aislada y energía metabólica de tejido de rata. *Biochem. Pharmacol.* 16(12), 2355 (1967). Tomado de C. A. 68, 28251k

165. Czyzyk, A. et el.; Hipoaminoacidemia en perros despues de una inyección rápida de L-Leucina. Rev. Fr. Etudes - Clin. Biol. 12(8), 779 (1967). Tomado de C. A. 68, 28396 m
166. Chu, P-Ch., Corway, M. J., Krouse, H. A., Goodner, - Ch. J.; Modelo de respuesta de la Insulina plasmática y - glucosa con alimentos y ayuno durante la terapia con Clo- ropropamida. Ann. Inter. Med. 68(4), 757 (1968). Toma do de C. A. 68, 94594a
167. Serafimov, M; Efecto de la Cloropropamida, Carbutami- da e Iverzol en la función tiroidea de rata. God. Zb. Med. Fak. Skpje, 13, 213 (1966). Tomado de C. A. 69, 1650y
168. Kristensen, M., Hausen, J. M; Acumulación de Cloropro- pamida causada por Dicumarol. Acta Med. Scand. 183 - (1-2), 83 (1968). Tomado de C. A. 69, 1703t
169. Wasilewski, A.; Efecto de los agentes hipoglucémicos en el nivel de alfa cetoácidos y aprovechamiento de oxígeno. Pol. Arch. Med. Wewn. 39 (8), 229 (1967), Tomado de - C. A. 69, 1718b
170. Mueller-Oerlinghausen, B., Hasselblatt, A.; Janhns, R. Aumento en la formación por el Hígado de glucurónido - de bilirrubina durante la hipoglucemia inducida por Insu- lina o derivado de sulfonilureas. Naynyn-Schmiedebergs Arch. Pharmakol. Exp. Pathol. 260(213), 254 (1968). Tomado de C. A. 69, 50854b
171. Mautia, G.; Hopps, V., Leone, F.; Consiglio, D.; Efec- tos de algunos agentes antidiabéticos sintéticos en la re-- generación hepática. Biochim. Biol. Sper., 6(3), 183 - (1967). Tomado de C. A. 69, 85236d
172. Marquie, G., Agid, R.; Modificación por algunas sulfo-- namidas hipoglucémicas de los desordenes de los lípidos inducidos en conejos por la administración de Colesterol. C. R. Soc. Biol. 162(2), 563 (1968). Tomado de C. A. - 70, 10212e

173. Berilyak, I.; Comparación de la acción antitiroidea y teratogénica de algunas sulfonamidas hipoglucémicas. *Probl. Endocrinol.* 14(6), 89 (1968). Tomado de C. A. 70, 27510y
174. Debry, G., Badia, Mrs.; Dintel sanguíneo y excreción urinaria de partes libres y fracciones unidas de la sulfonamida hipoglucémica de acción prolongada y de una acción extendida de una sulfonamida antibacteriana administrada simultáneamente. *Therapie* 24 (4), 145 (1965). Tomado de C. A. 70, 95098v
175. De Chatelet, L. R., MacDonald, H. J.; Inhibición in vitro de la biosíntesis proteínica hepática por varios agentes hipoglucemiantes orales. Sitio de acción. *Biochem. Pharmacol.* 18(3), 595 (1969). Tomado de C. A. 70, 104852r
176. Pfaff, W., Schoene, H. H.; Liberación de Insulina del páncreas por sulfonilureas. *Arneim-Forsch.* 19(8), 1445 (1969). Tomado de C. A. 71, 100056g
177. Grieverson, Ph., Mac Martin, C.; Destino metabólico de Cloropropamida en hombres. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 10 (4), 505 (1969). Tomado de C. A. 71, 79364u
178. Auhusti, K. T., Kump, P. A., Mecanismo de acción de agentes hipoglucemicos orales. Biguanidas y Sulfonilureas. *Indian. J. Biochem.* 6(1), 36 (1969). Tomado de C. A. 71 11421e
179. Coppi, G., et al.; Efectos de Tolbutamida, Cloropropamida e Insulina en hiperglucemia inducida por diuréticos no tiazídicos en ratas. *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 45(2) 124 (1969). Tomado de C. A. 72, 1942g
180. Tikhonova, N. G., Efectos de la Cloropropamida en la Diabetes aloxánica en ratas durante la pubertad. *Probl. Endokrinol.* 15(6), 96 (1969). Tomado de C. A. 72, 30162h
181. Malaisse, W., et al.; Efectos de las sulfonilureas en la secreción de Insulina por Páncreas de rata. Tolbutamide. .. Ten Years, *Proc. Brook Lodge Symp.*, 49 (1967). Ed. por Butterfield, W. J. H., Excerpta Med. Found.; Amsterdam, Nether. Tomado de C. A. 72, 41547p

182. Conord, V.; Efectos agudos de las sulfonilureas en el metabolismo de perros normales. Tolbutamide... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp., 189 (1967). Ed. por Butterfield, W. J. H. Excerpta Med. Found.; Amsterdam, Nether. Tomado de C. A. 72, 41550s
183. Loocwood, R. R., Dixon, R. L.; Efecto del ciclamato en la respuesta hipoglucémica de Tolbutamida y Cloropropamida en ratas. Food Cosmet. Toxicol. 7(6),565, (1969). Tomado de C. A. 72, 65140b
184. Ostaman, J., et al.; La Cloropropamida y el metabolismo lípido en ratas y tejido adiposo humano in vitro. Acta Med. Scand. 187(12), 11 (1970). Tomado de C. A. 72, 119702g
185. Alric, R., et al.; Farmacodinámica cuantitativa de células endocrinas. Sulfonilureas y la secreción insulínica. Therapeutic 24(5), 871 (1969). Tomado de C. A. 72, 119668a
186. Tikhonova, N. E.; Efecto de la Cloropropamida en la sensibilidad de ratas a la acción diabética de aloxana. Probl. Endokrinol. 16 (2), 95 (1970). Tomado de C. A. 72, 130927e
187. Delbane, B.; Gharib, C.; Efectos renales de Cloropropamida y Tolbutamida en rata. C. R. Soc. Biol. 163 (11), - 2431 (1969). (Pub. 1970). Tomado de C. A. 73^r, 54357x
188. McDonald, H. J., Murray, H. L.; Estudio comparativo de tres medicamentos hipoglucémicos orales en la descarboxilación de amino ácidos. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 135(2) 242 (1970). Tomado de C. A. 73, 11813c
189. Nabarro, J. D. N.; Efectividad clínica de los sustitutos de - Insulina. Brit. Med. Bull. 16(3), 255 (1960). Tomado de C. A. 60, 7351d
190. Loubatieres, A.; General pharmacodynamics of the hypoglycemic arylsulfonamides. Ann. N. Y. Acad. Sci. 74, - Art. 3, 413 (1959). Tomado de C. A. 54, 12361h
191. Izzo, J. L.; Metabolic effects of continued administration of sulfonyl urea derivatives in selected diabetic subjects; in-

- terrelation with glucagon. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 74, Art. 3 582 (1959). Tomado de C. A. 54, 12364a
192. Miller, W. L.; Dulin, W. E.; Orinase, un compuesto hipoglucémico oral. *Science*, 123, 584 (1959). Tomado de C. A. 50, 8887g
193. Mirsky, I. A., Perisutti, G, Jinks, R.; Ineficacia de sulfonilureas en ratas aloxánico diabéticas. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 91, 475 (1956). Tomado de C. A. 50, 9604f
194. Venghan, M; Estudios in vitro de un agente hipoglucémico derivado de la sulfonamida. *Science*, 123, 885 (1956). Tomado de C. A. 50, 11375h
195. Tybergheim, J. M., Halsey, Y. D., Williams, R. H.; Acción de la Tolbutamida en la gluconeogénesis hepática. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 92, 322 (1956). Tomado de C. A. 50 14982h
196. Anderson, G. E., et al.; Acción hipoglucémica de Orinase. Efecto en la expulsión de glucosa por el Hígado. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 92, 340 (1956). Tomado de C. A. 50, 15904e
197. Mirsky, I. A., et al.; La inhibición de la insulinas por sulfonamidas. *Metab., Clin. Exptl.* 5, 156 (1956). Tomado de C. A. 50, 15957c
198. Miller, M., Craig, J. W.; Efectos hipoglucémicos de Tolbutamida dada oralmente a pacientes diabéticos humanos. *Metab., Clin. Exptl.* 5, 162 (1956). Tomado de C. A. 50, 15957e
199. Hainse, H. A., Hagen, H.; Terapia de Diabetes con Peroral. *Med. Clin. (Munich)* 51, 1217 (1956). Tomado de C. A. 51, 607a
200. Heinivana, O.; Estudios sobre los efectos del BZ 55 y D 860 en células pancreáticas de rata. *Ann. Internal Fenniae*, 45, 63 (1956). Tomado de C. A. 51, 3018i
201. Canal, N. et al.; La acticidad periférica de un nuevo medi-

- camento con acción hipoglucémica. Bol. Soc. Ital. Biol. -
Sper. 32, 491 (1956). Tomado de C. A. 51, 3844d
202. Moreau, R., Denil, R., Sorrazin, A., De Traverse, P. -
M. Martinet, M.; Preliminary note on the oral cure of -
Diabetes by D 860, a product devoid of antibacterial activi-
ty. Presse Med. 64, 1261 (1956). Tomado de C. A. 51, -
4552c
203. Unger, R. H., Davidson, J. W.; Status corriente de aril
sulfonilureas en el tratamiento de Diabetes Mellitus. J. -
Am. Med. Assoc. 162, 447 (1956). Tomado de C. A. 51,
1446h
204. Bergesi, G., Curatol, F., Dalvit, S. D., Manchetti, E. -
Montezemolo, R., Puzznoli, D.; Pharmacological obser--
vations on l-butyl-3-(p-tolylsulfonyl)urea. Rass. Clin. -
terap. e. sci., affini, 55, 211 (1956). Tomado de C. A. -
51, 6849f
205. Creutzfeldt, W., Lehmann, H. J.,; Fosfatasa alcalina en
células alfa en ratas tratadas con D 860. Ras. clin. terap.
e sci., affini, 55, 900 (1956). Tomado de C. A. 51, 5293a
206. Dulin, E., Morley, E. H., Nexanis, J. E.; Role of the -
adrenal in response of ratas of Orinase. Proc. Soc. Exptl.
Biol. Med. 93, 132 (1956). Tomado de C. A. 51, 6856h
207. Houssay, B. A., Penhos, J. C.; Acción de las sulfonilureas
sobre animales hipofisisectomizados, adrenalectomizados o
pancreatectomizados. Rev. Soc. argentina Biol. 32, 55 -
(1956). Tomado de C. A. 51, 6857f
208. Cavallero, C., Malandro, B.; Actividad hipoglucémica de
dos nuevos medicamentos. BZ 55 y D 860. Boll. Soc. ital.
biol. sper. 32, 745 (1956). Tomado de C. A. 51, 6876g
209. Houssay, B. A., Pemhos, J. C., Migliorini, R. H., Bow--
kett, J. R.; Sensibilidad de animales adrenalectomizados a
sulfonamidas hipoglucémicas. Rev. Soc. Arg. Biol. 32, 87
(1956). Tomado de C. A. 51, 7569e
210. Cappelli, V!, Dozio, G., Noti, S.; Mecanismo de acción -
de sulfonamidas hipoglucémicas; Bol. soc. ital. biol. sper.

- 32, 916 (1956). Tomado de C. A. 51, 9937b.
211. Tolbert, B.M., Krik, M.J.; Experimentos con ratas normales y diabéticas usando 14 C como patrón de respiración. U. S. A. Atomic Energy Comm. UCRL - 3503 (1956). Tomado de C. A. 51, 10722b.
212. Simon, I.; Investigación farmacológica de 2 medicamentos nuevos. Bol. Soc. Ital. Biol. Sper. 32, 1329, (1956). Tomado de C. A. 51, 10756a.
213. Mirsky, I. A., Diengott, D.; La respuesta hipoglucémica de la Insulina en hombres después de dar sulfoniurea oral. J. Clin. Endocrinol. and Metabolism, 17, 603 (1957). Tomado de C. A. 51 10765i.
214. Lewis, C.; Propiedades antibacterinas de Orinase en ratones. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 94, 775 (1957) Tomado de C. A. - 51, 12327e.
215. Henry, W. L., Thomas, R.F., Alexis, C.P., Krin, J. H., Hall A.S.; Orinase; Mechanism of action and its use in diabetes mellitus. J. Natl. Med. Assoc. 49, 139 (1957). Tomado de C. A. - 51, 12328e.
216. Housay, B. A., Penhos, J.C.; Accion de la Sulfonilureas sobre animales hipofisisectomizados, adrealictomizados o pancreatectomizados. Metab., Clin. Exptl. 5, 727 (1956). Tomado de C. A. 51, 12351g.
217. Lang, S., Sherry, S., Sicher, N.; Some affects of Orinase in the rat. Metab., Clin. Exptl. 5, 733 (1956). Tomado de C. A. - 51, 12351b.
218. Wick, A.N., Britton, B., Grabowski, R.; The action of a sulfonilurea hypoglycemic agent (Orinase) in extrahepatic tissues. - Metab., Clin. Exptl. 5, 739 (1956). Tomado de C. A. 51, 12351d.
219. Colwell, Jr., A.R., Colwell, J.A., Colwell, Sr., A.R.; Intrapaneatic perfusion of the antidiabetic sulfonilureas. Metab., Clin. Exptl. 5, 749 (1956). Tomado de C. A. 51, 12351h.
220. Renold, A.E., Winegrad, A.I., Froesch, E. R., Thorn R.W.; - The site of action of the sulfonilureas in man. Metab., Clin. -- Exptl. 5, 757 (1956), Tomado de C. A. 51, 12352a.

221. Berthet, J., Sutherland, E. W., Makman, M. H.; The action of certain sulfonylurea derivatives. *Metab., Clin. Exptl.* 5, 768 (1956). Tomado de *C. A.* 51, 12352d.
222. Ashmore, J., Cahil, G. F., Hastings, A. B.; Inhibition of glucose-6-phosphatase by hypoglycemic sulfonylureas. *Metab., Clin. Exptl.* 5, 774 (1956). Tomado de *C. A.* 51, 12352f.
223. Goetz, F. C., Gilbersten, S., Josephson, V.; Acute effects of --- Orinase on peripheral glucose utilization. *Metab., Clin. Exptl.* 5, 788 (1956). Tomado de *C. A.* 51, 12363b.
224. Williams, R. H., Tucker, B. W.; Hypoglycemic actions of tolbutamide and carbutamide. *Metab., Clin. Exptl.* 5, 801 --- (1956). Tomado de *C. A.* 51, 12353e.
225. Brown, J., Solomon, D. H.; Effects of tolbutamide and carbutamide on thyroid function. *Metab., Clin. Exptl.* 5, 813 ---- (1956). Tomado de *C. A.* 51, 12353i.
226. Fajans, S. S., Louis, L. H., Seltzer, H. S., Johnson, R. D., Gittler, R. D., Hennes, A. R., Wajchenberg, B. L., Acker --- man, I. P., Conn, J. W.; Metabolic effects of sulfonylurea compounds in normal men and diabetic subjects. *Metab., Clin. Exptl.* 5, 820 (1956). Tomado de *C. A.* 51, 12354b.
227. Mortimore, G. E., DiRaimondo, V. C., Forshman, P. H. Is -- land, D., Williams, F.; Metabolic effects of orinase in diabetes including two cases complicated by endocrinopathies. *Metab., Clin. Exptl.* 5, 840 (1956). Tomado de *C. A.* 51, 12354f.
228. Moorhouse, J. A., Kark, R. M.; Physiologic actions of Orinase and their relation to the types of diabetes in man. *Metab., Clin. Exptl.* 5, 847 (1956). Tomado de *C. A.* 51, 12354i.
229. Kinsell, L. W., Michaels; G. D., Brown, Jr., F. R., Friskey, R. W.; Observations with sulfonylureas in diabetes. *Metab., Clin. Exptl.* 5, 864 (1956). Tomado de *C. A.* 51, 12355b.
230. Mirsky, I. A., Diengott, Dolger, H., The relation of various variables to the hypoglycemic action of 1-butyl-3- ---- (p-tolylsulfonyl) urea in patients with diabetes mellitus. --

- Metab., Clin. Exptl. 5, 875 (1956). Tomado de C.A. - 51, 12355d.
231. Volk, B. W., Weisenfeld, S., Lazarus, S.S. Goldner-M.G.; Mechanisms of action of the hypoglycemia-producing sulfonylurea derivatives (with some clinical observations). Metab., Clin. Exptl. 5, 894 (1956). Tomado de C.A. 51, 12355f.
232. McGavack, T.H. Seeger, W., Haar, H. Erk, V.; Some clinical experiences with the arylsulfonylureas in management of Diabetes Mellitus. Metab., Clin. Exptl. 5, 919 (1956). Tomado de C.A. 51, 12356a.
233. Kuhl, W.J.; Metabolic studies with the arylsulfonylureas. Metab., Clin. Exptl. 5, 953 (1956). Tomado de C.A. 51, 12356b.
234. Maske, H.; Oral treatment of diabetes mellitus with - - N-(4-methyl-benzenesulfonyl)-N'-butylurea (D-860) -- Clinical and experimental observations. Introduction. - Deut. Med. Wochsch. 81, 823 (1956). Tomado de C.A. 51, 5291a
235. Maske, H.; Pharmacology, Deut. Med. Wochsch. 81, - 825 (1956). Tomado de C.A. 51, 5291b
236. Mohnike, G., Stotter, G.; Clinical results with D 860 - Deut. Med. Wochsch. 81, 826 (1956). Tomado de C.A. 51, 5291c
237. Stotter, G., Mohnike, G., Creutzfeldt, W., Seus, R., - Schlagintweit, S., Ulrich, H.; Tolerance experiments -- with glucose, adrenaline, and glucagon in metabolically sound and diabetic subjects receiving D 860. Deut. Med. --- Wochsch. 81, 835 (1956). Tomado de C.A. 51, 5291d
238. Stotter, G., Siedler, J.; The respiratory quotient in - diabetic patients receiving D860 and glucose. Deut. Med. Wochsch. 81, 837 (1956). Tomado de C.A. 51, 5291 e
239. Steigerwald, H., Schoffling, K., Pfeiffer, E.F.; Acetone, acetic acid, beta-hydroxybutyric acid, alpha-ketoglutaric acid, pyruvic acid, and lactic acid levels after-D860 treatment. Deut. Med. Wochsch. 81, 837 (1956). To

- m ado de C. A. 51 , 529lf.
240. Böhle, E. , Pfeiffer, E. F. , Schöffling, K. , Steiger Warld, H. ; Blood lipide levels and D860, Deut. Med. Wochsch. 81 , 838 - (1956). Tomado de C. A. 51 , 529lg.
241. Pfeiffer, E. F. , Schoffling, D. , Steigerwarld, H. ; Excretion of adrenal cortical hormones during treatment with D860. Deut. Med. Wochsch. 81 , 838 (1956). Tomado de C. A. 51 , 529lg.
242. Stötter, W. , Creutzfeldt, W. ; Urinary sugar excretion with- cortisone or prdnisone and D 860 . Deut. Med. Wochsch. 81 , 840 (1956). Tomado de C. A. 51 , 529lh.
243. Stötter, W. , Creutzfel dt W. ; Effect on thyroid gland funtion- Deut. Med. Wochsch. 81 , 841 (1956). Tomado de C. A. 51 , -- 529lh.
244. Stötter, W. , Creutzfeldt, W. ; Effect of D860 on gonad functi-- on. Deut. Med. Wochsch. 81 , 841 (1956). Tomado de C. A. 51 , 529li.
245. Creutzfeldt, W. , ; pancratic findings in diabetics patients af ter treatment with D860 . Deut. Méd . Wochs. 81 , (1956). To mado de C. A. 51 , 529li.
246. Stich, W. , Marx, K. , Ehrhart, H. ; The effect of D860 on --- bloodand the bone marrow. Deut, Med. Wochsch. 81 , 844--'^ (1956). Tomado de C. A. , 5292a.
247. Stich, W. , Marx, K. , Ehrhart. H. , Porphyrin metabolism and D860. Deut. Med. Wochsch. 81 , 846 (1956). Tomado de C. A. 51 , 5292b.
248. Stich. W. , Marx. K. , Ehrhart. H. ; Heart. circulation re- nal, Water, and mineral balance. Deut. Med. Wochsch. - 81 , 846 (1956). Tomado de C. A. 51 , 5292b.
249. Wittenhagen, G. , Mohnike, G. ; The excretion product of- D860. Deut. Med. Wochsch. 81 , 887 (1956). Tomado de C. A. 51 , 5292b.
250. Dortmüller, Th. ; Detection and isolation of excretion pro- duct of D860. Deut. Med. Wochsch. 81 , 888 (1956). Toma do

- de C. A. 51, 5292c.
251. Dortmüller, Th. ; Blood chemistry. Deut. Med. Wochsch. 81, - 888 (1956). Tomado de C. A. 51, 5292c.
252. Dortmüller, Th. ; Serum electrolytes. Deut. Med. Wochsch. 81, 888 (1956). Tomado de C. A. 51, 5292d.
253. Bander, A., Scholz, J. ; Special pharmacological investigations with D860. Deut. Med. Wochsch. 81, 889 (1956). Tomado de C. A. 51, 5292d.
254. Mohnike, G. ; Knitsch, W. ; Effect of D860 on liver slices. Deut. Med. Wochsch. 81, 891 (1956). Tomado de C. A. 51, 5292f.
255. Creutzfeldt, W., Finter, H. ; Blood glucose and histological alterations in normal rabbits treated with D860. Deut. Med. Wochsch. 81, 892 (1956). Tomado de C. A. 51, 5292 g.
256. Creutzfeldt, W., Bottecher, K. ; D860 and alloxan diabetic rabbits. Deut. Med. Wochsch. 81, 896 (1956). Tomado de C. A. 51, 5292 h.
257. Maske, H. ; Preliminary observations on the behavior of histochemically detectable zinc in the isles of Langerhans of rabbits treated intravenously with D860. Deut. Med. Wochsch. 81, 899 (1956). Tomado de C. A. 51, 5292i.
258. Vaughan, M. ; Efecto de la Tolbutamida en la producción de glucosa por el Hígado in vitro. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 112 (1957). Tomado de C. A. 51, 14848h.
259. Bierman, E. L., Roberts, T. N., Dole, V. P. ; Efecto de la Tolbutamida (Orinase) en ácidos grasos no esterificados plasmáticos. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 95, 437 (1957). Tomado de C. A. 51, 14978f.
260. Colwell, Jr., R. A., Colwell, J. A., Colwell, Sr., R. A. ; Perfusion studies with sulfonylureas in dogs. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 125 (1957). Tomado de C. A. 51, 14980g.
261. Ricketts, H. T. ; Wildberger, H. L., Schmid, H. ; Long term studies of the sulfonylureas in totally depancreatized dogs. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 170 (1957). Tomado de C. A. 51, 14981a.

262. Mirsky, I. A.; Perisutti, G., Gitelson, S.; El papel de la -
insulinasa en la respuesta hipoglucémica a las sulfonilureas.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 103 (1957). Tomado de C. A. -
51, 15783e.
263. Miller, W. L., Karke, J. J., Brook, M. J. V., Reineke L. -
M.; Absorción, Mecanismo de acción y excreción de Tolbu-
tamida en ratas. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 118 (1957). -
Tomado de C. A. 51, 15783f.
- 264 . Bänder, A.; Estudios toxicológicos e histológicos con Tolbu-
tamida. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 152 (1957). Tomado de C. -
A. 51, 15784c.
265. Fajans, S. S., Louis, L. H., Hennes, A. R., Wajchemberg, B.
L., Johnson, R. D., Gittlet, R. D., Ackerman I. P., Conn, J. W.;
Efectos metabólicos de las sulfonilureas en el hombre nor-
mal y pacientes con varios tipos de Diabetes. Ann. N. Y. A
cad. Sci. 71, 207 (1957). Tomado de C. A. 51, 15785b.
266. Gutman, A., Ziffer, H., Gabrilovc, J. L.; Effecto of Orinase -
(1-butyl-3-p- tolylsulfonyl urea) on adrenal response to cor-
ticotropin. J. Mt. Sinai Hosp., N. Y., 24, 516 (1957). Toma-
do de C. A. 51, 16908b'.
267. Ashmore ., J., Cahill, Jr., G. F., Earle, A. S.; Studies the dis-
position of isotopic glucose in vivo and in vitro under the --
influence of sulfonilureas. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 131 -
(1957). Tomado de C. A, 51, 16910f.
268. Volk, B, W, Goldner, M. G., Weisenfeld, S., Lazarus, S. S.; -
Estudios funcionales e histológicos concernientes a la ac---
ción de sulfonilureas. Ann. N. Y. Acad. Sci., 71, 141 (1957). -
Tomado de C. A. 51, 16911d.
269. . Angeli, G., Lasagna, G. C, Alberini, B.; Behavior of blood cra-
sis and of the coagulative picture in Diabetes being treated-
with D860. Gazz. intern. med e chir., 62, 1339 (1957). de C.
A. 51, 16953b.
270. Dulin, W. E., Johnston, R. L.; Papel de Hígado en la respues-
ta hopoglucémica en animales a la Tolbutamida. Ann. N. Y. -
Acad. Sci. 71, 177 (1957). Tomado de C. A. 51, 18298h.

271. Colwell, Jr., A. R., Colwell, J. A.; Uso de compuestos de la sulfonilurea en Diabetes Mellitus. *Quat. Bull. Northwestern Univ. Med. School* 31, 102 (1957). Tomado de C. A. 51, ---- 18322i.
272. Bornstein, M.; Inhibición de la Alanina transaminasa por derivados hipoglucemiantes de la sulfonilurea. *Nature*, 176, -- 543 (1957). Tomado de C. A. 51, 13186g.
273. Loubatieres, A., Bouyard, P., Sassine, A., Fruteau de Laclos, A.; Potenciación de ciertas sulfonamidas sobre la actividad hipoglucémica de Insulina administrada por el tracto digestivo. Estudio en perros normales y pantelectomizados. - *Compt. Rend. Soc. Biol.* 150, 2241 (1957). Tomado de C. A. - 51, 13199d.
274. Miller, Jr., W. L., Karke, J. J., Vander Brook, M. J. Utilización uniforme de glucosa 14 C. por ratas tratadas con Orinase (Tolbutamida). *J. Pharmacol. Exptl Therap.* 119, 513 (1957). Tomado de C. A. 51, 14116g.
275. Dorfmueller, Th.; Análisis de orina para albúmina después de dar D860, un nuevo medicamento antidiabético sin actividad antibacteriana contra organismos Coli. *Arztl. Lab.* 2, (7), 1-2(1956). Tomado de C. A. 52, 1334b.
276. Dorfmueller, Th., Estudios de Tolbutamida, un nuevo medicamento antidiabético sin actividad antibacteriana y un producto de inactivación. 11. Propiedades, detección y estimación de producto puro. *Arztl. Lab.* 3, (1), 8 (1957). Tomado de C. A. 52, 1449c.
277. Larizza, P., Grignani, F., Brunetli, P.; Mecanismo de acción hipoglucémica de las sulfonilureas. Estudio comparativo de Cartbutamida y Tolbutamida. *Minerva Med.* 1957, -- 2359. Tomado de C. A. 52, 1449h.
278. Bressler, R., Engel, F. L.; Algunas acciones metabólicas de Orinase. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 95, 738. (1957). -- Tomado de C. A. 52, 1458f.
279. Hasselbalt, A., Bhidam, W.; Dose - effect relation of Tolbutamide in pretreated infusión on blood glucose in rabbit, --- *Arch. Exptl. Pathol Pharmacol.* 232, 303 (a957). Tomado - -

- de C. A. 52, 4846d.
280. Zacro, M. Leonardi, M., Nerini, V.; Alanine transaminase inhibition by hypoglycemic sulfonylurea derivatives. *Biochim.-Appl.* 4, 220 (1957). Tomado de C. A. 52, 4859g.
281. Pletscher, A., Gey, K. F.; Efecto de una sulfonilurea depresora del azúcar sanguíneo en diafragma aislado. *Experientia*, 13, 447 (1957). Tomado de C. A. 52, 4827f.
282. Mohnike, G., Ulrich, H., Jutzi, E.; Criteria for the use of 1-(p-tolylsulfonyl)-3-butylurea (D860) in the treatment of Diabetes Mellitus. *Deut. Med. Wochsch.* 82, 1514 (1957). Tomado de C. A. 56, 5643d.
283. Schoffling, K., Pfeiffer, E. F., Trasen, G., Ditschuneit, H., Steigerwald, H., Otto, M.; Results of prolonged treatment with D860 in 758 ambulatory patients. *Deut. Med. Wochsch.* 82, 1515 (1957). Tomado de C. A. 52, 5643e.
284. Seidler, I., Endres, W., Seus, R., Furthmuller, M., Martini F., Dorfmueller, M., Stotter, G.; Two years experience with D860 in the treatment of Diabetes Mellitus. *Deut. Med. Wochsch.* 82, 1518 (1957). Tomado de C. A. 52, 5643e.
285. M, G., Ulrich, H., Jutzi, E.; Long-term results of D860-treatment of diabetics. *Deut. Med. Wochsch.* 82, 1524 (1957). Tomado de C. A. 52, 5643f.
286. Steingerwald, H., Schöffling, K., Pfeiffer, F. F., Meyer, K.; Control studies in 25 diabetics after prolonged treatment with D860. *Deut. Med. Wochsch.* 82, 1525 (1957). Tomado de C. A. 52, 5643f.
287. Mohnike, G., Ulrich, H., Bibergeil, H., Czyzyk, A.; Clinical and laboratory observations during the initial period of treating diabetics with D860. *Deut. Med. Wochsch.* 82, 1526 (1957). Tomado de C. A. 52, 5643g.
288. Pfeiffer, E. F., Schöffling, E., Steingerwald, H., Traser, G., Otto; The problem of secondary failure during oral tre-

- atment of diabetics . Deut. Med. Wochsch. 82, 1528 , (1957). Tomado de C. A. 52, 5643i .
289. Furthmüller, W., Kuhne, P., Martini, F., Stotter, G.; Protein metabolism during treatment with Rastinon. Deut. Med. Wochsch. 82 , 1531 (1957). Tomado de C. A. 52, 5643i.
290. Stich, W., Marx, R., Ehrhart, H.; Hematologic changes in - diabetics patients with and without Rastinon treatment. Deut. Med. Wochsch. 82, 1533 (1957). Tomado de C. A. 52, 5644a.
291. Schöffling, K., Pfeiffer, W. F., Steigerwald, H., Becker, U.; Side - effects of prolonged treatment with D860 Deut. Med. Wochsch. 82, 1537 -9 1545 (1957). Tomado de C. A. 52 , -- 5644c.
- 292 . Creutzfeldt, W., Schlangintweit, St.; Action of D860 in some special forms of diabetes. Clinical and laboratory findings - in cases of steroid diabetes, diabetes with hemochromatosis, renal diabetes, and diabetes with severe insulin resistance. Deut. Med. Wochsch. 82, 1539 (1957). Tomado de C. A. 52, 5644c.
293. Steigwarld, H.; Pfeiffer, E. F., Schöffling, K., Ditschuneit, H.; Some clinical observations during the treatment of diabetes with D860 . Deut. Med. Wochsch. 82, 1541 (1957). Tomado de C. A. 52, 5644d.
294. Mohnike, G., Czyzyk, A., Ulrich, H.; Effects of l-(p-tolyl - sulfonyl) -3 - butylurea (D860) . on glucose and insulin tolerance and other metabolic processes in normal and diabetics . Deut. Med. Wochsch. 82, 1542 (1957). Tomado de C. A. 52, 5644e.
295. Pfeiffer, E. F., Schöffling, K., Steigerwald, H., Ditschuneit, H., Heubel, F.; Response to a single dose of D860 as an indication of suitability for future antidiabetic treatment with this drug. Deut. Med. Wochsch. 82, 1544, 1547 (1957). Tomado de C. A. 52, 5644e.
296. Seus, R., Stötter, G.; Oral glucose tolerance test in normal subjects and diabetics receiving D860. Deut. Med. Wochsch.

- 82, 1551 (1957). Tomado de C. A. 52, 5644h.
297. Steigerwld, H., Bohle, E., Schöffling, K., Pfeiffer, E. F.; Intermediary metabolism during the administration of insulin or D 860 in normal subjects and diabetic patients. Deut. Med. Wochsch. 82, 1554 (1957). Tomado de C. A. 52, 5644i.
298. Mohnike, G., Wittenhagen, G.; Blood levels and urinary excretion of 1-(p-tolylsulfonyl)-3-butylurea (D860). Deut. Med. Wochsch. 82, 1556 (1957). Tomado de C. A. 52, 5645a.
299. Bänder, A., Haussler, A., Scholz, J.; Additional pharmacological studies on Rastinon. Deut. Med. Wochsch. 82, 1557 (1957). Tomado de C. A. 52, 5645b.
300. Creutzfeldt, W., Detering, L., Welte, O., Effects of D 860 and diabetogenic hormones on the beta cells in normal and hypophysectomized rats and in rabbits. Deut. Med. Wochsch. 82, 1546, 1559, 1554-8 (1957). Tomado de C. A. 52, 5645e.
301. Pfeiffer, E. F., Steigerwald, H., Sandritter, W., Bänder, A., Mager, A., Becker, U., Retiene, K.; Comparative studies of the morphology and hormonal content of calf pancreas after administration of D 860. Deut. Med. Wochsch. 82, 1560, 1568-74 (1957). Tomado de C. A. 52, 5645i.
302. Creutzfeldt, W., Sütterle, H.; Comparative studies of the effects of insulin and D860 on the glycogen content of rat liver and diaphragm. Deut. Med. Wochsch. 82, 1574 (1957). Tomado de C. A. 52, 5646b.
303. Mohnike, G.; Effects of prolonged administration of blood glucose-depressing Urea derivatives in normal and alloxan-diabetic dogs. Deut. Med. Wochsch. 82, 1576, (1957). Tomado de C. A. 52, 5646e.
304. Mohnike, G., Bibergeil, H., Czyzyk, A.; Blood glucose, plasma amino nitrogen, serum phosphorus, and potassium in normal and diabetic dogs during acute administration of urea derivatives causing decline in blood glucose concentration. Deut. Med. Wochsch. 82, 1579 (1957). Tomado de C. A. 52, 5646f.
305. Mohnike, G., Knitsch, K. W., Boser, H., Werner, G., Werner, -

- S.; In vitro studies on the effect of 1 -(p-tolylsulfonyl) - 3--butylurea (D860). Deut. Med. Wochsch. 82, 1580 (1957). Tomado de C. A. 52, 5646g.
306. Waallenfels, K., Summ, H. D., Creutzfeldt, W.,; Enymic studies of the mechanism of action of drugs with hypoglycemic effect. Deut. Med. Wochsch. 82, 1581 (1957). Tomado de C. A. 52, 5646i.
307. Zubirán, S., Domenge, L. Escobar, I.; Aspectos farmacodinámicos y terapéuticos de compuestos nuevos BZ 55 y D 860 mostrando propiedades hipoglucémicas. I. Aspectos farmacodinámicos. Rev. invest. clin., Organó hosp. enfermedades nutrición, Méx., 8, 353 (1956).
308. Mohnike, G., Wittenhagen, G., Langenbeck, W., Excretory product of N-(4-methylphenylsulfonyl) N'-butylurea in the dog. Naturwissenschaften, 45, 13 (1958). Tomado de C. A. 52, 7506b.
309. Houssay, B. A., Penhos, J. C., Toedoso, N., Bowhet, J. - Apelbaum, J.; Acción de compuestos hipoglucémicos sulfonílicos en animales hipofisectomizados, adrenalectomizados y pancreatocotomizados. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 12 (1957). Tomado de C. A. 52, 7523b.
310. Wick, A. N., Karasek, N., Britton, B.; Efecto de la tolbutamida sobre la degradación de insulina en tejido extrahepático. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 35 (1957). Tomado de C. A. 52, 7523e.
311. Frawley, T. H., Segal, S., Camus, M. M. Foley, J; Conceptos del mecanismo de hipoglucemia inducida por sulfonilurea basado en estudios de la asimilación de glucosa y pentosa en hombres. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 81 (1957). Tomado de C. A. 52, 7523h.
312. Recant, L., Fischer, G. L.; Mecanismo de la hipoglucemia de tolbutamida en animales y hombres. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 62 (1957). Tomado de C. A. 52, 8367i.
313. Renold, A. E., Martin, D. B., Thorm, G. W.; Sitio de acción de arilsulfonilureas en hombres. Ann. N. Y. Acad. Sci. 71, 71 (1957). Tomado de C. A. 52, 8368a.

314. Leijnse, B. , Ybema, J. H. ; Influencia de la tolbutamida en el metabolismo de los carbohidratos. Clin. Chim. Acta, 2 , -- 284 (1957). Tomado de C. A. 52 , 9410b.
315. Lundback, K. , Nielsen, K. ; Acción de 3 compuestos hipoglucémicos en la glucosa sanguínea y en los islotes de páncreas de rata. Acta Endocrinol . 27 , 325 (1958). Tomado de -- C. A. 52 , 9428d.
316. Stowers, J. M. , Mahler, R. F. , Hunter, R. B. ; Farmacología y mecanismo de acción de las sulfonilureas en hombre . Lancet 1958 - 1 , 278. Tomado de C. A. 52 , 10392i.
317. Moriwaki, T. ; La influencia de varios tratamientos sobre el metabolismo de los cuerpos cetónicos en los Diabetes Mellitus. Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi. 33 , 989 (1958). Tomado de C. A. 52 , 11236g.
- 318 . Cox, R. W. , Hendley, E. D. , Fergus, E. B. , Williams, R. H; Las sulfonilureas y la Diabetes Mellitus. I. Valoración clínica. -- Diabetes, 5 , 358 (1956). Tomado de C. A. 52 , 11276g.
319. Cox, R. W. , Hendley, E. D. , Fergus E. B. , Williams, R. H. ; Las sulfonilureas y la Diabetes Mellitus . II. Estudios preliminares del mecanismo de acción. Diabetes, 5 , 366 (1956). Tomado De C. A. 52 , 12207h.
320. Mainoli, S, Marigo, S. , Piccinelli, O. , Nicrosini, F. Comportamiento de los lípidos totales sanguíneos y sus fracciones en pacientes diabéticos tratados con D 860 . Arch. Studio fisiopatol. e clin. ricambio , 21 , 395 (1957). Tomado de C. A. -- 52 , 12226b.
321. Bernasconi, C. ; Marigo, S. , Buscarini, C; Comportamiento -- de la proteína sérica y el enlace del carbohidrato y lípido a la proteína en pacientes diabéticos tratados con D 860 . Arch studio fisiopatol. e clin. ricambio, 21 , 397 (1957). Tomado de C. A. 52 , 12226c.
322. Coltori, M. , Gousti, R. , Ascione, A. ; Acción de la tolbutamida sobre glucosa-6- fosfatasa en ratas diabéticas. Arch. studio fisiopatol. e clin. ricambio. 21 , 466 (1957). Tomado de C. A. 52 , 12226d.

323. Monasterio, G.; Sythetics the symposium on new antidiabetic drugs. *Minerva Med.* 1958, 1393
324. Unger, R. H., Madison, L. L.; Comparación de la respuesta a la administración intravenosa de la sal de sodio de la tolbutamida en diabético "suave" y no diabéticos. *J. Clin. Invest.* 37, 627 (1958). Tomado de C. A. 52, 13105h.
325. Cavallero, C.; Actividad biológica de agentes hipoglucémicos orales. *Minerva Med.* 1958, 1415.
326. Ashmore, J., Cahill, G. F., Earle, A. S., Zott, S.; Asimilación de glucosa sanguínea. *Diabetes*, 7, 1 (1958). Tomado de C. A. 52, 13924g.
327. Leijnse, B., Ybemma, H. J.; Influencia de tolbutamida en el metabolismo de los carbohidratos. II. *Clin. Chim. Acta* 3, 143 (1958). Tomado de C. A. 52, 1397a.
328. Mukherjee, S., De. V. N.; D 860 Otra nueva sulfonamida hipoglucémica oral. *Indian J. Med. Resarch.* 46, 223 (1958). Tomado de C. A. 52, 13884d.
329. Dispensa, E., Mancini, A., Guzzi, B.; Test in vitro of the insulin-like effect of carbutamide and tolbutamide. *Minerva Med.* 1958, 1501. Tomado de C. A. 52, 14735a.
330. Marescotti, V., Perresi, M., Franchi, F.; Accion de la tolbutamida. *Minerva Med.* 1958, 1470. Tomado de C. A. 52, 14835d.
331. Butturini, U., Zampa, G. A.; Acción hipoglucémica de L-triptofano y tolbutamida. *Minerva Med.* 1958, 1497. Tomado de C. A. 52, 14835i.
332. Coltore, M., Giusti, G., Ascione, A.; Mecanismo de acción de la Tolbutamida. Efectos sobre algunos sistemas enzimáticos en hígado. *Minerva Med.* 1958, 1499 Tomado de C. A. 52, 14836b.
333. Vallecorsi, G., Bianucci, G., Paladini, R.; Efecto dinámico de tolbutamida en la glucemia y fosforemia inorgánica después de prednisolona. *Minerva Med.* 1958, 1503. Tomado de C. A. 52, 14836i.

334. De Franciscis, P., Russo, N., Bernini, L., Campanelli B.; Observaciones del comportamiento glucídico de perros diabéticos tratados con medicamentos nuevos hipoglucémicos. - Minerva Med. 1958, 1504. Tomado de C. A. 52, 14837a.
335. Malande, B.; Efecto de tolbutamida en la arteriosclerosis experimental en conejos. Minerva Med. 1958, 1505. Tomado de C. A. 52, 14837b.
336. Richter, H.; Baja de glucosa sanguínea a través de la administración de Oranil y Orabet. Naturwissenschaften, 45, - 165 (1958). Tomado de C. A. 52, 14841e.
337. Zacco, M., Leonardi, M., Nerini, V.; Inhibición de alanina transaminasa con derivados hipoglucémicos de la sulfonilurea. Minerva Med. 1958, 1537. Tomado de C. A. 52, - 16431a.
338. Bovo, G., Ghiotto, G., De Sandre, G.; Comportamiento de los procesos fosforilativos en Diabetes bajo influencia de D 860. Minerva Med. 1958, 1546. Tomado de C. A. 52, - 16577e.
339. Maresscottj, V., Panesi, M., Franchi, E.; Evidencia en el mecanismo de acción de tolbutamida. Estudios clínicos. - Minerva Med. 1958, 1541. Tomado de C. A. 52, 16577h.
340. Lazarus, S. S., Volk.; B. W.; Estudios funcionales y morfológicos sobre los efectos de Orinase en páncreas Endocrinology, 62, 292 (1958). Tomado de C. A. 52, 16597a.
341. Moriwahi, T., Shigeta, Y., Wada, M., Oji, K., Yoshida T.; Estudio cuantitativo de la excreción urinaria de cuerpos cetónicos y su significado en el manejo de Diabetes Mellitus. - Med. J. Osaka Univ. 8, 455 (1958) Tomado de C. A. 52, - 17490f.
342. Shigeta, Y., Moriwaki, T., Wada, M., Oki, K., Yoshida - T.; Metabolismo de alfa-cetoácidos y acetilación del ácido-p-aminobenzóico en Diabetes Mellitus. Med. J. Osaka Univ. 8, 465 (1958). Tomado de C. A. 52, 17490h.
343. Li Moli, S.; Efecto de tolbutamida en el metabolismo de los carbohidratos en niños normales. Minerva pediat. 9, - (1957). Tomado de C. A. 52, 17535a.

344. Kenny, A. J.; Proteolisis de glucagon y otros péptidos por el hígado de rata. *Biochem. J.* 69, 32P-33P (1958). Tomado de 52, 18540c.
345. Yoshida, H., Yokoo, S., Aochi, O., Uehira, T.; El mecanismo de acción hipoglucémica de los medicamentos de la sulfonilurea. *Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi*, 34, 1 (1958). Tomado de C. A. 52, 18832e.
346. Carrara, G., Beani, L., Zilletti, L.; Relación estructura-actividad hipoglucémica de los derivados sulfoniluréicos. - Nota preliminar. *Minerva Med.* 1958, 1539. Tomado de C. A. 52, 18839d.
347. Stewart, G. A., Efectos de BZ 55 y D 860 en animales normales y diabéticos tratados con aloxana. *Ann. endocrinol.* - (París) 18, 230 (1957). Tomado de C. A. 52, 18851f.
348. Waddell, Wm. R.; Efecto de tolbutamida en el nivel de colesterol sérico en pacientes hipercolesterémicos *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 98, 280 (1958). Tomado de C. A. 52, 18857h.
349. Carraggio, F., Fecari, V., Villari, V.; Inhibición por BZ 55 y D 860 de factor sérico antipenicilínico en conejos. *Riv. ist. sieroterap. ital.* 32, 422 (1957). Tomado de C. A. 52, 20616c.
350. Mesnard, P.; Quimioterapia antidiabética. Química y farmacología de sulfonamidas hipoglucemientes. *J. méd. Bordeaux Sud-Oest.* 134, 1320 (1957). Tomado de C. A. 52, 20664h.
351. Eickstedt, K. W.; La influencia de los compuestos de la sulfonilurea en la necrosis hepática experimental. *Arzneim-Forsch.* 8, 458 (1958). Tomado de C. A. 52, 20671i.
352. Creutzfeldt, W., Geginart, G., Tolerancia a la glucosa y la regeneración de los islotes en ratas parcialmente pancreatizadas bajo la influencia de corticotropina y tratamiento prolongado con tolbutamida. *Arzneim-Forsch.* 8, 464 (1958). Tomado de C. A. 52, 20672b.
353. Madison, L. L., Unger, R. H. Rencz, K.; Comparación de los efectos de insulina y tolbutamida en la utilización periférica de glucosa en perros. *Metab., Clin. Exptl.* 7, 227 -

- (1958). Tomado de C. A. 52, 20673d.
354. Clarke, D. W., Senman, H.; 14 días de administración de carbutamida, tolbutamida y cortisona. *Diabetes*, 7, 283 - (1958). Tomado de C. A. 53, 574f.
355. Miyake, H.; Los islotes de Langerhans en conejos y ratas - normales y aquellos tratados con derivados de sulfonamidas. *Endocrinol. Japón*, 5, 127 (1958). Tomado de C. A. 53, - 1552f.
356. Craig, J. W., Molzahn, V. J., Woodward, H., Miller, M.; Efectos directos de tolbutamida e insulina en la utilización - periférica de glucosa. *Diabetes*, 7, 267 (1958). Tomado de C. A. 53, 1549i.
357. Urgoiti, E. J.; Acción sinérgica de tolbutamida e insulina - en perros recientemente pancreatectomizados. *Comp. Rend. Soc. Biol.* 152, 192 (1958). Tomado de C. A. 53, 2458a.
358. Moriwaki, T.; Significado de los cuerpos cetónicos en el manejo de Diabetes Mellitus. *Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi*, 34, 583 (1958). Tomado de C. A. 53, 3465a.
359. Cavallero, C., Malandra, B.; Influencia del sistema nervioso autónomo en la hiperglucemia de glucagon e hipoglucemia por tolbutamida. *Acta Neuroveget.* (Viena) 16, 196 (1957). Tomado de C. A. 53, 4570i.
360. Tarding, F., Schambye, P.; Acción de sulfonilurea e insulina en la producción de glucosa por el hígado en perros normales. *Endocrinologie*, 36, 222 (1958). Tomado de C. A. 53, 4474f.
361. Abe, M., Ikawa, Y., Nakano, S., Matsushima, Y.; Mecanismo de acción de los derivados de las sulfonilurea. *Shinryo*, 10, 111 (1957), Tomado de C. A. 53, 5512b.
362. Galansivo, G., D'Amico, G., Kanameishi, D., Foá, P. P. - Modo de acción de insulina, carbutamida y tolbutamida *Proc. Soc. Expt. Biol. Med.* 99, 447 (1958). Tomado de C. A. 53, 6435a.
363. Siidhof, H., Alterberg, S., Sander, E.; Velocidad de eliminación de D 860 del suero de diabéticos. *Klin. Wochsch.* 36,

- 585 (1958). Tomado de C. A. 53, 9473f.
364. Klinas, Jr., J. E.; Mechanism of tolbutamide-induced hypoglycemia. Univ. Microfilms (An Arbor, Mich.). L. C. Card. No. Mic 58-2971, 106 pp. Tomado de Dissertation - Abs. 19, 2121-2 (1959).
365. Colwell, A. R., Colwel, J. A.; Acción pancreática de sulfonilureas. J. Lab. Clin. Med 53, 376 (1959). Tomado de - C. A. 53, 10552d.
366. Seltzer, H., Smith, E. L.; Actividad de insulina plasmática en diabéticos humanos durante la respuesta hipoglucémica a la tolbutamida y ácido 3 indol acético. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 100, 171 (1959). Tomado de C. A. 53, 11641b.
367. Kracht, J., Kroner, B., Holt, L. V., Holt, C. V.; Incremento de insulina plasmática y mitosis de células beta por 1-butyl-3-(p-tolilsufonil) Urea. Naturwissenschaften, 44, 16 (1957). Tomado de C. A. 53 , 14325g.
368. Sandritter, W., Muller, D., Pfeiffer, E. F.; La función de células beta de los islotes de Langerhans después de la estimulación con D 860. Endocrinologie 37, 193 (1959). Tomado de C. A. 53, 14326g.
369. Searle, G. L., Mortimore, G. E., Buckley, F. E., Reilly, W. A.; Desviación de glucosa plasmática en humanos que se estudio con glucosa 14C. Diabetes, 8, 167 (1959). Tomado de C. A. 53, 15355b.
370. Dulin, W. E., Miller, D. L.; Papel de la pituitaria en la respuesta a la tolbutamida en ratas. Diabetes , 8 , 199 (1959) Tomado de C. A. 53 , 15355c.
371. Petzhold, H.; El efecto de Rastinon 1-butyl-3-tolil-sulfonil urea sobre la metamorfosis grasa experimental en ratas. Arztl- Forsch. 13, 1/162-1/163 (1959). Tomado de C. A. 53, 16373d.
372. Leijnse, B., Ybema, H. J., Kamminga, C. E.; La influencia de tolbutamida en el metabolismo de carbohidratos . III . Clin Chim Acta, 4 , 424 (1959). Tomado de C. A. 53 , 17326d.

373. Loubatieres, A., Bouyard, P., Sassine, A.; Acción de aril sulfonamidas hipoglucémicas y la insulina en la formación de glucógeno hepático. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 152, 1757--- (1958). Tomado de C. A. 53, 17328b.
374. Loubatieres, A., Mariani, M.; Pruebas histológicas de la acción beta- citotrófica de las arilsulfonamidas hipoglucémicas en ánreas. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 152 - 1760. (19-- 58). Tomado de C. A. 53, 17328c.
375. Grodsky, G. M., Peng, C. T.; Medida de insulina extraída -- por ensayo inmuno-químico. Efecto de tolbutamida. *Proc. -- Soc. Exptl. Biol. Med.* 101, 100 (1959). Tomado de C. A. 53, 17330h.
376. McCullagh, E. P., Goebert, H. W.; Efecto de insulina con y -- sin tolbutamida en una mujer pancr atectomizada. *Diabetes*, 8, 315 (1959). Tomado de C. A. 53, 17334g.
377. Bänder, A.; El mecanismo de acción de las sulfonilureas antidiabéticas D 860 y BZ 55. *Deut. Med. Wochsch.* 84, 996 (1959).
378. Chaplin, H., Casell, M.; Posible relación de tolbutamida y dicumarol en la terapia anticoagulante. *Am. J. Med. Sci.* - 235, 706 (1958). Tomado de C. A. 53, 18298f.
379. Paschkis, K. E., Rupp, J. J., Jasovsky, K.; Efecto de cortisona, 9- fluorocortisol y hormona del crecimiento en la -- acción de la tolbutamida. *Endocrinology* 65, 87 (1959). Tomado de C. A. 53, 2054ld.
380. Lazarow, A., Treibergs, B.; Los efectos de la administración prolongada de tolbutamida a ratas aloxánico - subdiabéticas. *New Engl. J. Med.* 261, 417 (1959). Tomado de C. A. 53, 20556f.
381. Kaldor, A., Pogatsa, G.; Inhibición de glucogenolisis con tolbutamida en cortes de hígado. *Lancet* 1959- II, 291. Tomado de C. A. 53, 20567d.
382. Rafaelsen, O. J.; Acción de los medicamentos antidiabéticos orales en el metabolismo de carbohidratos en diafragma aislado de rata. *Metab., Clin, Exptl.* 8, 195 (1959). Tomado-

de C. A. 53, 20572g.

383. Miller, L. L., Sokal, J. E., Sarcione, E. J.; Efecto de glucagon y tolbutamida en el glucógeno de hígado aislado en perfusión. *Am. J. Physiol.* 197, 286 (1959). Tomado de C. A. 53, 22386a.
384. Reichard, G. A., Jacobs, A. G., Friedmann, B., Kimbel - P. R., Hochella, N. J., Weinhouse, S.; Efectos de insulina y tolbutamida en la producción y utilización de glucosa sanguínea. *Metab., Clin. Exptl.* 8, 486 (1959). Tomado de C. A. 53, 22511a.
385. Knauff, R. E., Fajans, S. S., Ramírez, E., Conn, J. W.; Patrones metabólicos, tiempo de vida media, nivel sanguíneo potencia y otros de metahexamida y otras sulfonilureas. *Metab., Clin. Exptl.* 8, 606 (1959). Tomado de C. A. 53, 22512h.
386. Müller, D., Sandritter, W.; Investigación historadiográfica con rayos X de islotes pancreáticos después de la estimulación del medicamento antidiabético oral D 860. *Exptl. Cell Research*, 15, 441 (1958). Tomado de C. A. 53, 22476b.
387. Lazarus, S. S., Volk, B. W.; Comparación de hipoglucemia y la desgranulación de células beta después de varias sulfonilureas en conejos. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 102, 67- (1959). Tomado de C. A. 54, 1733a.
388. Corzo López, A. C.; Variaciones cuantitativas en ácido pirúvico sanguíneo en diabéticos tratados con tolbutamida. *Rev. Clin. Españ.* 73, 330 (1959). Tomado de C. A. 54, 1733a.
389. Vallann-Owen, J., Japlin, G. F., Fraser, R.; Control por tolbutamida de Diabetes Mellitus. Respuesta clínica y reserva insulínica. *Lancet* 1959-II, 584. Tomado de C. A. 54, 2596f.
390. Meade, R. C., Klitgaard, H. M.; Comparación del pretratamiento con tolbutamida e insulina antes de producir diabetes aloxánica. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 102, 410 (1959). Tomado de C. A. 54, 4888c.
391. Bianucci, G., Paladini, R., Vallecorsi, G.; Efecto dinámico

- de tolbutamida en glucosa sanguínea después de Prednisolona. *Setl. Med.* 46, 181 (1958). Tomado de C. A. 54, 4919c.
392. Vallecorsi, G., Biannucci, G., Caracristi, R.; Effect of tolbutamide on the peripheral utilization of glucosa, as studied by the Conrad test. *Setl. Med.* 46, 242 (1958). Tomado de C. A. 54, 4919d.
393. Williams, R. H., Pollen, R. H., Tanner, D. C., Barnes R. H.; Terapia antidiabética oral. *Ann. Internal. Med.* 51, 1221 (1959). Tomado de C. A. 54, 5943f.
394. Burt.; Reactividad a la tolbutamida en embarazo normal. *Obstet. and Gynecol.* 12, 447 (1958). Tomado de C. A. 54, 5959h.
395. Mc Lomere, W. M., Lauback, G. D.; Sulfonilureas hipoglucémicas. Efecto de la estructura en su actividad. *Compt. Rend. congr. intern. chim. ind.*, 31^e, Lieje, 1958, (Pub. como *Ind. chim belge, Suppl.*) 2, 443 Pub. en 1959. Tomado de C. A. 54, 5960d.
396. Pfeiffer, E. F., Pfeiffer, M., Ditschuneit, H., Ahn, Chang-Su; Estudios clínicos y experimentales de la secreción insulínica después de tolbutamida y metahexamida. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 82, 179 (1959). Tomado de C. A. 54, 6957c.
397. Beber, B. A., Beber, M.; Efecto de la tolbutamida (Orinase) en el hígado. *Am. J. Med. Sci* 238, 433 (1959). Tomado de C. A. 54, 9096e.
398. Ikeda, T.; Modo y sitio de acción de los agentes hipoglucémicos orales. III. Influencia del uso prolongado de sulfonilurea en Diabetes Mellitus. IV. V. Efecto de D 860 en conejos normales y aloxánoco diabéticos. *Osaka Daigaku Iga-ku Zasshi*, 11, 2843 (1959). Tomado de C. A. 54, 9128c.
399. Boshell, B. R., Zahnd, G. R., Renold, A. E.; Un efecto de la tolbutamida en la cetogenesis, in vivo e in vitro. *Metab., Clin Exptl.* 9, 21 (1960). Tomado de C. A. 54, 10150h.
400. Buttner, H., Psrtwich, F.; Efecto de N-(p-tolisulfonil) -N'-butilurea en el metabolismo del alcohol. *Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol.* 238, 45 (1960). Tomado de C. A. 54, 11278e.

401. Searle, G. L., Palmer, R. D., Reilly, Wm., A.; Efecto de la insulina y tolbutamida en la oxidación de glucosa en hombres. *Metab., Clin. Exptl.* 9, 88 (1960). Tomado de C. A. 54, 11291b.
402. Williams, R. H., Hay, J. S., Tjaden, M. B.; Degradación de insulina ¹³¹I y glucagon ¹³¹I. Factores que influyen. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 74, Art. 3, 513 (1959). Tomado de C. A. 54, 12300h.
403. Fajans, S. S., Conn, J. W.; Mejoramiento inducido por tolbutamida en la tolerancia a los carbohidratos en jóvenes con Diabetes Mellitus suave. *Diabetes*, 9, 83, (1960). Tomado de C. A. 54, 13430d.
404. Pogatsa, G., Szinay, G.; Efecto de tolbutamida en el daño hepatotóxico. *Diabetes*, 9, 126 (1960). Tomado de C. A. 54, 13430g.
405. Polosa, P., Di Salvo, C.; Niveles sanguíneos de glucosa, ácido pirúvico y ácido láctico en 34 diabéticos después del tratamiento con sulfonilureas. *Giorn. Gerenterol.* 7, 988 (1959). Tomado de C. A. 54, 1663d.
406. Pfeiffer, E. F., Pfeiffer, M., Ditschuneit, H., Ahn, Chang-Su; Estudios clínicos y experimentales de la secreción insulínica después de tolbutamida y metahexamida. *Klin. Wochsch.* 37, 1239 (1959). Tomado de C. A. 54, 19808h.
407. Chávez D., R., Serrano, P., Chávez D., S.; Glucólisis in vitro en la sangre de pacientes diabéticos y no diabéticos. Influencia en este proceso de los derivados de la sulfonilures. *Rev. Méd. hosp. colonia (Méx)* 8, 3 (1960).
408. Kelsey, I., Wright, P. H.; Acción de las sulfonilureas hipoglucémicas en el metabolismo de carbohidratos de ratas en ayunas. *Brit. J. Pharmacol.* 12, 350 (1957). Tomado de C. A. 52, 4868e.
409. Fearnley, G. R., Chakrabarti, R., Vincent, C. T.; Efecto de las sulfonilureas en la fibrinólisis. *Lancet* 1960 -II, 622. Tomado de C. A. 54, 25296c.
410. Yalow, R. S.; Black, H., Villazon, M. Berson, S. A., Com

- paración de insulina plasmática seguida de la administración de glucosa y tolbutamida. *Diabetes*, 9, 356 (1960). Tomado de C. A. 55, 795h.
411. Tsuyi, S. et al.; Experimentos in vitro e in vivo del efecto de los agentes antidiabéticos en el metabolismo de glucosa.- *Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi*, 33, 189 (1957). Tomado de C. A. 55, 1916a.
412. Dulin, W. E.; Efectos de la terapia prolongada con tolbutamida de Diabetes severa en ratas parcialmente pancreatectomizadas. *Metab., Clin. Exptl.* 9, 884 (1960). Tomado de C. A. 55, 2921a.
413. Kachadurian, A., Bader, H. S., Kilejian, V., Karan, J., - Tchelebian; Effect of tolbutamide on glucose utilization by denervated heart-lung preparation. *Metab., Clin. Exptl.* 9, 890 (1960). Tomado de C. A. 55, 2921c.
414. Hasselbalt, A., Kaun, G., El papel de la inervación simpática del hígado para la acción inhibitoria de clorpromazina (Megaphen) y Veronal en la hipoglucemia por Rastinon. - *Klin. Wochsch*, 38, 1108 (1960). Tomado de C. A. : 55, - 4757h.
415. Madsen, J.; Acción de potenciación insulínica de tolbutamida en gatos eviscerados. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 105, - 273 (1960). Tomado de C. A. 55, 5754d.
416. Linke, A.; Potenciación de la acción de insulina y tolbutamida. *Deut. Med. Wochsch.* 85, 2069 (1960). Tomado de C. A. 55, 6706d.
417. De Luca, G., Lancedica, G. M., Aplicación de tolbutamida (D 860) en la valoración de las condiciones diabéticas. *Arch. "E. Maragliano" patoll e clin.* 16, 715 (1960). Tomado de C. A. 55, 11647f.
418. Nelson, E., O' Reilly, J.; Cinética de la excreción de carboxitolbutamida después de la administración de tolbutamida y carboxitolbutamida. *J. Pharmacol. Expt. Therap.* 132, 103 (1961). Tomado de C. A. 55, 15731d.
419. Vershimina, K. N.; Efecto del Rastinon sobre el metabo--

- lismo en pacientes con Diabetes Mellitus. Sbornik Nauch. - Rabat. Molodykh. Uchenykh. Tomaskii Med. Inst., 1960, 172. Tomado de C. A. 55, 17900e.
420. Mukherjee, S. K., De. V. N., Mukerji, B. Efecto de la administración de sulfonilureas en los cambios de glucosa sanguínea inducidos por aloxana y el subsecuente desarrollo de Diabetes en conejos. J. Sci. Ind. Research (India), 20C, 8 (1961). Tomado de C. A. 55, 17911b.
421. Bouman, P. R, Expulsión de insulina de páncreas aislado de rata in vitro. Acta Endocrinol. 35, 560 (1960). Tomado de C. A. 55, 18952e.
422. Pfeiffer, E. F., Ditschuneit, H., Ziegler, P.; Determinación del contenido de insulina en sangre por el tejido adiposo de rata y glucosa sanguínea. IV. La dinámica de la secreción insulínica de personas metabólicamente sanos después de descargas repetidas de glucosa, compuestos de sulfonilurea y hormona del crecimiento humano. Una contribución a la patogenesis de humanos seniles diabéticos. Klin. Wochsch. 39, 415 (1961). Tomado de C. A. 55, 18965e.
423. Oda, Y. Mahino, H., Kanamiri, H. Ozawam T.; Cambios electrolíticos séricos después de la administración de compuestos hipoglucémicos sulfonílicos a pacientes diabéticos y animales de experimentación. Nagoya Med. J. 6, 157 (1961) Tomado de C. A. 55, 20170h.
424. Leonards, J. R.; Landau, B. R., Carig, J. W., Martin, F. I. R., Miller, M., Barry, F. M.; Sitio de acción de tolbutamida en perros. Metab., Clin. Exptl. 10, 290 (1961). Tomado de C. A. 55, 20223g.
425. Charborn, G. A.; El desarrollo de resistencia a la tolbutamida en perros. Arch. Inter, pharmacodynamic, 130, 207 (1961). Tomado de C. A. 55, 20225f.
426. Limeux, R. V., Sporek, K. F., O'Reilly, I., Nelson, E.; Oxidación de tolbutamida-D₃ por el hombre. Biochem. Pharmacol. 7, 31 (1961). Tomado de C. A. 55 22616c.
427. Gryglewski, R., Kadzielawa, K.; El efecto de arensulfonilureas en la actividad de monoamino oxidasa. Dissertations

- Pharm. 13, 111 (1961). Tomado de C. A. 55, 22621i.
428. Greenberg, S. R.; Klotz, R. G., Bearwood, J. T., Dilling, B. T.; Elevación de lipoproteínas de diabéticos con tolbutamida comparados con los niveles durante la terapia con insulina: Am. J. Med. Sci. 241, 718(1961). Tomado de C. A. 55, 25052g.
429. Creutzfeldt, W., Deuticke, M., Söling, H. D.; Potenciación de la acción de insulina exógena por tolbutamida y N'butilbiguanida en animales desvicerados. Klin. Wochsch. 39, - 790 (1961). Tomado de C. A. 55, 2238g.
430. Loubatieres, A., Mariani, M., Alric, R.; Acción protectora de las sulfonamidas contra el efecto diabético de la hormona del crecimiento purificada. Compt. Rend. Soc. Biol. 338 (1961). Tomado de C. A. 56, 894i.
431. Jakobson, T.; Efecto del tratamiento prolongado con sulfonilurea en el sistema hematopoyético de pacientes diabéticos. Ann. Med. Internae Fenniae, 50, 83 (1961). Tomado de C. C. 56, 1973d.
432. Ballard, B. E., Nelson, E.; Excreción de carboxitolbutamida seguida de la implantación subcutánea de tolbutamida en ratas. Arch. Inter. Pharmacodimamie, 133, 206 (1961). Tomada de C. A. 56, 2848g.
433. Knick, B., Ruckes, J, Emrich, K,; Efectos hepatotóxicos de arilsulfonilbutilurea. Acta Hepato Splenol. 8, 300 (1961). Tomado de C. A. 56, 2856i.
434. Linke, A.; Mecanismo de acción de sulfoniureas. (En el metabolismo de carbohidratos). Symposion Deut. Ges. Endokrinol. 7, 184 (1960). (Pub. 1961). Tomado de C. A. 56, 4041i.
435. Pavel, J., Sdorobici, D., Chisiu, N., Tonasesen, N., Miha lache, N. Acción del D 860 en las secreciones orgánicas de rata. Med. Interna. 13, 1245 (1961). Tomado de C. A. 56, 4046d.
436. Weiss, A., Sciales, W. J., Efecto de la tolbutamida en la secreción basal gástrica humana. Ann. Internal Med. 55, - 406 (1961). Tomado de C. A. 56, 4064c.

437. De Ropp, R. S., Snedeker, E. H.; Efecto de medicamentos en los niveles de aminoácidos en cerebro de ratas. Agentes hipoglucémicos. *J. Neurochem.* 7, 128 (1961). Tomado de C. A. 56, 6616e.
438. De Luca, G.; D 860; Efectos de la administración oral de sulfonilurea en pacientes con enfermedad hepática. Posible prueba de función hepáticas. *Minerva Pediat.* 13, 1432 (1961). Tomado de C. A. 56, 6627c.
439. Anton, A. H.; Cambio inducido por medicamentos en la distribución y excreción renal de sulfonamidas. *J. Pharmacol. Exptl. Therap.* 134, 291 (1961). Tomado de C. A. 56, 7937a.
440. Pfeiffer, E. F., Dischuneit, H., Ziegler, R.; La patogenénesis en diabéticos humanos adultos. Dinámica de la secreción insulínica en personas metabólicamente normales y aquellos con Diabetes crónica. *Simposion Deut. Ges. Endokrinol.* 7, 206 (1960) (Pub. 1961). Tomado de C. A. 56, 9315b.
441. Janes, R. G., Smith J. M.; Falla secundaria a la tolbutamida en ratas normales. *Diabetes*, 10, 312 (1961). Tomado de C. A. 56, 9372h.
442. Phocas, E., Andriotakis, C., Kaklamanis, F.; La prueba de tolbutamida para comprobar el metabolismo de carbohidratos. *Presse Med.* 2131-2 (1961). Tomado de C. A. 56, 10787g.
443. Hasselblat, A., Schmieta, J.; Activación del enlace insulínico por tolbutamida. *Klin. Wochsch.* 39, 910 (1961). Tomado de C. A. 56, 10833i.
444. Opitz, K., Loeser, A.; Reducción del efecto hipoglucémico de sustancias antidabéticas por agentes neurolépticos. *Deut. Med. Wochsch.* 87, 105 (1962). Tomado de C. A. 56, 10860e.
445. Veleminsky, J., Otypkova, L., Mirejovska, E.; Mechanism of action of antidiabetic drug, Tolbutamide. *Ceskoslov. Gastroenterol. Bysiva*, 15, 516 (1961). Tomado de C. A. 56, 10872e.

446. Ballens, R.; Mechanism of action of hypoglycemic drugs. - Acta Endocrinol. Suppl. 61, 243 pp. (1961). Tomado de C. A. 56, 12247h.
447. Mueteirg, D.; Action of insulin and oral antidabetics on the protein metabolism and desintoxicant action of liver in - human Diabetes Mellitus. Symposion Deut. Ges. Endokri- nol. (Homburg). 7, 234 (1960). (Pub. 1961). Tomado de C. A. 56, 12282h.
448. Echlernacht, T., Heite, H. J.; El efecto de tolbutamida en la circulación de la piel de las extremidades del hombre. - Med. Exptl. 5, 98 (1961). Tomado de C. A. 56, 13514g.
449. Otsuka, A.; Carbohidrate metabolism and the urinary excre- : tion of catechol amines. II. The urinary excretion of cate- chol amines and vanillylmandelic acid under varios condi- tions of carbohidrate metabolism. Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi, 37, 977 (1961). Tomado de C. A. 56, 16042b.
450. Tanae, S.; Metabolismo de carbohidratos y grasas por el - tejido graso del epididimo de rata. Nippon Naibumpi Gakkai Zassahi 37, 751 (1961). Tomado de C. A. 56 16069e.
451. Seltzer, H. S.; Efectos cuantitativos de glucosa, sulfonilu- reas, salicilato y ácido indol 3-acético en la secreción de la insulina activa en sangre pancreática venosa. J. Clin. Invest. 41, 289 (1962). Tomado de C. A. 56, 16092i.
452. Knick, B., Baier, H., Jaeger, H., Joeckel, H., Scheur en, - G.; Pancretic diastase excretion after intravenous injection of tolbutamide. Klin. Wochsch. 40, 266 (1962). Tomado de C. A. 56, 16093c.
453. Bouman, P. R., Gaarenstroom, J. H.; Estimulación por car- butamida y tolbutamida de la expulsión insulínica de páncreas de rata in vitro. Metab., Clin. Exptl. 10, 1095 (1961). To- mado de C. A. 56, 16093g.
454. Nelson, E.; Oxidación de orden- cero de tolbutamida in vivo. Nature, 193, 76 (1962). Tomado de C. A. 57m 5250b.
455. Danowski, T. S., Bonessi, J. V., Balash, W. R., Moses G.; Prolongación por Leucina de la hipoglucemia inducida por - tolbutamida. Metab., Clin. Espto. 11, 556 (1962). Tomado

de C. A. 57, 7866h.

456. López Quijada, C, Candela, R. R., Candela J. L. R.; Influencia de la tolbutamida in vitro en la utilización de glucosa, glucógeno y formación de ácido láctico por epididmo gra-so de rata normal e hipofisectomizada. Med. Exptl. 6, 65- (1962). Tomado de C. A. 57, 9157b.
457. Da Cruz, A; Sulfonilureas hipoglucémicas in vitro y la actividad de fosfatasa en sangre. Compt. Rend. Soc. Biol. 156, - 205 (1962). Tomado de C. A. 57, 9165b.
458. Loubatieres, A., Fruteau de Lacos, C., Mariani, M. M. - Alric, R.; Efecto de la administración simultánea de corticosteroides y sulfonamida hipoglucémica en perro normal y parcialmente pancreatectomizado. J. Physiol. (Paris). 54, - 371 (1962). Tomado de C. A. 57, 9171c.
459. P'ei, Y-T., Nan, K-J., Liu, L. C.; Sustancias inactivantes de insulina en el hígado. Sehng Li Hsueh Pao, 24, 136(1960). Tomado de C. A. 57, 11774i.
460. Sund, H.; Los efectos de los derivados de las sulfonilureas - en el equilibrio de asociación-disciación de proteína-zinc. - Congr. Federation Inter. Diabete, 4, Genova Switz., 1961, 1, 726-30. Tomado de C. A. 57, 13131e.
461. Bianucci, G., Paladini, R., Vallecorsi, G; Prueba de función de los islotes con medicamentos antidiabéticos, Perno-nas normales. Arch. Studio Fisiopatol. Clin. Ricambio, - 24, 76 (1960). Tomado de C. A. 57, 13152a.
462. Mariago, S., Meliani, F., Poggi, E.; La prueba de tolbuta-mida en personas seniles. Giorn. Gerenterol. 10, 415 - (1962). Tomado de C. A. 57, 15700a.
463. Ohns, T.; El mecanismo de los efectos terapéuticos de sul-fonilureas antidiabéticas. Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi, - 37, 869 (1961). Tomado de C. A. 57, 17313g.
464. Gahnen, M. H., Mikhail, M. N.; Pruebas de laboratorio pa-ra predecir la respuesta a la sulfonilurea oral. Egypt. Pharm. Bull. 42, 529 (1960). Tomado de C. A. 58, 2747h.
465. Creutzfeldt, W, Wille, K.; Inyecciones intravenosas de glu

- cosa, insulina y tolbutamida en individuos sanos, diabéticos, cirrótico hepático y en pacientes con adenomas en las células de los islotes. *Deut. Med. Wochsch.* 87, 2189 (1962). Tomado de C. A. 58, 2769d.
466. Coore, H. G., Randle, P. J.; Secreción de insulina por páncreas de conejo in vitro. *Biochem. J.* 84, 78p (1962). Tomado de C. A. 58, 3670f.
467. McColl, J. D., Sacra, P.; Alteración de la toxicidad y la acción de agentes hipoglucémicos en ratas por hormonas sexuales. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 4, 631 (1962). Tomado de C. A. 58, 3673b.
468. Danowski, T. S., Bonessi, J. V., Moses, C.; Acute effects of tolbutamide and leucine in Diabetes Mellitus. *Metab., Clin. Exptl.* 11, 1141 (1962). Tomado de C. A. 58, 4954a.
469. Loubatieres, A., Mariani, M., Alric, R.; Inhibición del efecto diabético de la hormona del crecimiento por tolbutamida. Papel del páncreas y de la insulina endógena en este fenómeno. *Minerva Med.* 52, 4349 (1961). Tomado de C. A. 58, 3197c.
470. Kulkarmi, R. D., Gaitonde, B. B.; Potenciación de la acción de la tolbutamida por jasad bhasma y karela (*Memordica charantia*). *Indian J. Res.* 50, 715 (1962). Tomado de C. A. 58, 8334b.
471. Yamagata, S., Sasaki, Y., Uchiyama, T., Hirai, J., Wakui, A., Ohmeda, Chiba, T., Mamhama, Y.; Los efectos de la administración prolongada de sulfonilureas en el metabolismo de carbohidratos en ratas normales y aloxánicas. ¿Tienen las sulfonilureas una acción diabética?. *Tohoku, J. Exptl. Med.* 78, 97 (1962). Tomado de C. A. 58, 8340b.
472. Anderson, E., Wherry, F. E.; Efecto de la tolbutamida sobre la secreción insulínica. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 111, 446 (1962). Tomado de C. A. 58, 9538g.
473. Coznetti, S., Anggrano, D.; Las sulfonilureas y el daño hepático en ratas normales y con esteatosis por CCl₄. *Rass. Fisiopatol. Clin. Terap. (Pisa)*. 32, 1119 (1960). Tomado de C. A. 58, 11978d.

474. Hanno, G., Anward, H. K.; El efecto antitiroideo de tolbutamida. *J. Endocrino.* 25, 343 (1962). Tomado de C. A. 58, 14608d.
475. Hartl, O., Pietschmann, M.; Cambios en los niveles sanguíneos de ácido pirúvico, ácido alfa-cetoglutarico y glucosa después de una inyección de tolbutamida. *Wien. Z. Inn. - Med. Grenzg.* 43, 548 (1962). Tomado de C. A. 59, 897f.
476. Boshell, B. R., Wilensky, A. S., Wayland, J., Can, Jr. J. D.; A new oral diagnostic test for Diabetes Mellitus. *Metab., Clin. Exptl.* 12, 108 (1963). Tomado de C. A. 59, - 981a.
477. McColl, J. D., Lee, C. F., Hajdn, A.; Effect of sulfonilurea derivates in experimental ulcer formation in the rat. *Arch. Intern. Pharmacodyn.* 141, 181 (1963). Tomado de C. A. 59, 3231c.
478. Bianucci, G., Paladini, R., Vallecorsi, G.; Study of pancreatic islet function by antidiabetic drugs. II. Diabetic and obese subjects. *Arch. Studio Fisiopatol Clin. Ricambio*, - 24, 504 (1960). Tomado de C. A. 59, 4389e.
479. Tarding, F., Schanbye, P.; Estudio con glucosa-¹⁴C de la acción de sulfonilurea e insulina. *Proc. U. N. Intern. Conf. Peaceful Uses At. Energy. 2nd*; Genova, 1958, 25, 282 - (Pub. 1958-1959). Tomado de C. A. 59 4455h.
480. Tuchman-Duplessis, H., Mercier, -Parot, L.; Algunos efectos de medicamentos hipoglucémicos durante la gestación y desarrollo fetal en ratas. *Journes Ann. Diabetol., París*, - 1952, No. 3, 41-9. Tomado de C. A. 59, 5666b.
481. Creutzfeldt, W.; Soeling, H. D., Zarday, Z.; La combinación en el uso de insulina, tolbutamida y biguanidas en el tratamiento de Diabetes Mellitus. Significado clínico y hallazgos experimentales. *Metab., Clin Exptl.* 12, 264 (1963). Tomado de C. A. 59, 6889b.
482. Hasselbalt, A.; Liberación del enlace insulínico de la proteína sérica por tolbutamida. *Metab., Clin. Exptl.* 12, 302 (1963). Tomado de C. A. 59, 6860c.
483. Knick, B., Baier, H., Behrens, D., Jaeger, H., Ruckes J.;

- The action of sulfonyleurea derivates on metabolic normals, -
diabetics and patients with liver disea ses. *Med. Welt.* 1963,
1009-14, 1019. Tomado de C. A. 59, 6881g.
484. Cardonet, L. J., Safffieri, J. J., Eberhardt, D. R., Aiello,
C., Badano, H., Cicao, L. M.; Una compación de los nive-
les de lipidos sanguíneos en diabéticos mantenidos por dife-
rentes formas de terapia. *Semana Med. (Buenos Aires)*, -
122, 75 (1963). Tomado de A. C. 59, 8032b.
485. Yamagata, S., Sasaki, Y., Uchiyama, T., Hirai, J., Wakai,
A., Ohneda, A., Chiba, T., Muruhama, Y.; Effect of prolon-
ged administration of sulfonyleureas on sugar metabolism. *⇒*
Saishim Igaku, 18, 481 (1963). Tomado de C. A. 59, 9222b.
486. Jadzinsky, M. N., Pogorelsky, C., de Paula, A., Nasimo-
movich, B., Fernandez, L. B.; La acción de medicamentos
hipoglucémicos (Fenformina, tolbutamida y cloropropamida)
en el estómago. *Semana Méd. (Buenos Aires)* 122, 439 -
(1963). Tomado de C. A. 59, 10677f.
487. Debere, C., Calvagno, M.; El uso de combinaciones de for-
mas diferentes de insulina e insulina mas compuesto hipo-
glucémico en Diabetes. *Semana Méd. (Buenos Aires)*. 122, -
355 (1963). Tomado de C. A. 59, 12020a.
488. Palmas, S., Patteri, S., Pitzalis, G.; Glucose assimilation-
coefficient and insulin tolerance and intravenous tolbutami-
de test in healthy, diabetic, and cirrhotic patients. *Studi -*
Sassaresi, Sezone I 40 (3-4) 435 (1962). Tomado de C. A. -
59, 13216g.
489. Gryclewski, R.; Mechanism of action of arylsulfonyleureas. -
Pstepy Hig. Med. Doswiadczalnej, 17 (1-2), 51 126 (1963). -
Tomado de C. A. 59, 13234e.
490. Lazarus, S. S., Volk, B. W.; Ausencia de efecto teratógéné-
co de tolbutamida en conejos. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* -
23, (6), 587 (1963). Tomado de C. A. 59, 14478e.
491. Alvarez, L. M., Gonopol, I., Pupi, E., Raffarle, J. F.; El -
uso de tolbutamida o tolclclamida con fenetilbiguanida en Dia-
betes. *Semana Méd. (Buenos Aires)*, 122 (13), 432 (1963). -
Tomado de C. A. 59, 14485a.

492. Loeb, H., Dubois, J., Champeercois, A., Efectos de la estimulación del páncreas en niños por tolbutamida. Rev. Franc. Estudes Clin. Biol. 8, (5). 489 (1963). Tomado de C. A. 59, 15835b.
493. Fresia, P. Mortari, A., Sioli, G.; Cambios inducidos por tolbutamida en la presión. Atti, Accad. Med. Lombarda, 18, (1), 44 (1963). Tomado de C. A. 60, 1020f.
494. Mukherjee, S. K., De, N. N., Mukerji, B, Estudios comparativos de la acción hipoglucémica de sulfonilureas y su naturaleza de acción. J. Sci. Ind. Res. (India), 19C, 268 (1960). Tomado de C. A. 60, 2217e.
495. Tumchencova, C. S.; Efecto de los medicamentos de la sulfonamida en el metabolismo de lípidos en Diabetes Mellitus. Klinich, Med. 41 (7), 63 (1963). Tomado de C. A. 60, 2230b.
496. Baldi, M. E., Murimovich, B., Mir, P., Fox, D.; Test de Unger en mujeres embarazadas. Semana Méd. (Buenos Aires), 122, (40), 1555 (1963).
497. Kakos, A.; Diagnósis por nuevas pruebas de Diabetes Mellitus sintomática y asintomática. Unión Med. Canadá 92, (11), 1202 (1963).
498. Pesant, J., Bouziane, N. R., Vachon, R., Carrier, J. L.; - La prueba de tolbutamida en la detección de Diabetes Mellitus. Unión Méd. Canadá, 92, (11). 1206 (1963). Tomado de C. A. 60, 6037e.
499. Rand Lundbaek, K.; Fosfatsa alcalina, transaminasa glutámico-purúvica y glutámico-oxaloacética en suero durante el tratamiento de pacientes diabéticos con tolbutamida e insulina. Acta Méd. Scand. 174(2), 133 (1963). Tomado de C. A. 60, 6117g.
500. Hawkins, R. D., Crawford, A. L., Haist, R. R.; - The effect of reserpine on the sensitivity of rats to insulin and tolbutamide. Can. J. Physiol. Pharmacol. 42 (1) 13 (1964). Tomado de C. A. 60, 9321h.
501. Drey, N. W., Taussin, B. L., Rubin, R.; Medicamentos -

- de la sulfonilurea hipoglucémicos orales. 4 años de experiencia en el tratamiento de adultos con Diabetes Mellitus. - Missouri Med. 56(9), 1015 (1959). Tomado de C. A. 60, - 4671b.
502. Wiezorek, W. D., Graupner, K.; Efecto de una mezcla de constituyentes lftico en la acción de sustancias depresoras - del azúcar sanguíneo. Arch. Inter. Pharmacodyn. 146(3-4), 386 (1963). Tomada de C. A. 60, 8518a.
503. Loubatieres, A., de Laclos, C. P., Houreau, M. H., Alric, R.; Estudio cuantitativo de la neogenesis de los islotes de - Langerhans provocada por una sulfonamida. Tolbutamida. - Compt. Rend. Soc. Biol. 157, 1652 (1963). Tomado de C. A. 60, 9803f.
504. Christensen, L. H., Hausen, J. M., Kristensen, M.; Sulfa- phenazole-induced hypoglycemia attack in tolbutamide-treated diabetics. Lancet, 1963-II, 1298. Tomado de C. A. 60, - 9810g.
505. Hawkins, R. D., Haist R. E., El efecto de la tolbutamida en la actividad de glucosa-6-fosfatasa hepática en ratas pre- tratadas con insulina por 4 semanas. Can. J. Physiol. Phar- macol. 42(3), 341 (1964). Tomado de C. A. 61, 1142a.
506. Danowsky, T. S., Sarver, M. E., Bonessi, J. V., Moses, - C.; Efectos de la acetohexamida y tolbutamida en adultos no- diabéticos y diabéticos. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 115 (3), 578 (1964). Tomado de C. A. 61, 2376d'
507. Ishigani, R., Yoshida, A., Slicotari, S., Natori, H., Kawa- ta, T., Akiyama, Y., Kawadi, H., Omato, J., Okada, H., - Kadota, I.; Nueva prueba oral de tolbutamida para Diabetes- Mellitus. Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi, 39, 540 (1963). - Tomado de C. A. 61, 3535a.
508. Kvan, D. C.; Observación del efecto de tolbutamida en cier- tos azúcares insulino-resposivos. Proc. Soc. Exptl. Biol. - Med. 115. (4), 904 (1964). Tomado de C. A. 61, 3587a.
509. Shipp, J. C., Wood, F. C., Marble, A.; Hiperlipemia se-- guida de terapia con sulfonilureas en diabéticos juveniles. J. Am. Med. Assoc. 188(5), 468 (1964). Tomado de C. A. 61, 7580e.

510. Sribner, I. M.; Estudio electroforético de la fracción proteínica sanguínea y colesterol en Diabetes. Soverm. Probl. Morfol., Fiziol. i Patol. (Tbilisi. Akad. Nauk, Gruz. SSR) Sb. 1962, 257. Tomado de C. A. 61, 9883d.
511. Oker, C., Erkeut,; Valoración de la prueba de la tolbutamida intravenosa. Turk. Cemiyeti Mecmuasi, 30, 143 (1964). Tomado de C. A. 61, 9883h.
512. Kaymakcalan, S., Tugrul, S; Potenciación del efecto hipnótico de etanol y barbituratos por tolbutamida en conejos. Turk Hijyen Tecrubi Biyol. Dergisi, 24(1), 63 (1964). Tomado de C. A. 61, 9936d.
513. Coore, H. G., Randle, P. J.; Estudios de la regulación de secreción insulínica con cortes de páncreas incubados in vitro. Biochem. J. 93(1), 66 (1964). Tomado de C. A. 61, 10949f.
514. Muturg, D., Desintoxicación hepática después del tratamiento prolongado de Diabetes Mellitus con sulfonilureas. Lancet, 1964-II, 15. Tomado de C. A. 61, 12429f.
515. Zivkovic, R., Ivankovic, G.; La prueba de la tolbutamida en el diagnóstico de Diabetes Millitus. Lijecknicki Vjesnik, 86(4), 435 (1964). Tomado de C. A. 61, 13729a.
516. Liberman, L. L.; Insulina en la orina de pacientes diabéticos. Prob. Endokrinol i Gormonoterap. 10(3), 11 (1964). Tomado de C. A. 61, 13729h.
517. Floyd, J. C., Fajans, S. S., Knopf, R. F., Conn, J. W. Insulina plasmática en hiperinsulinismo orgánico. Efectos comparativos de tolbutamida, leucina y glucosa. J. Clin. Endocrinol. Metab. 24(8), 747 (1964). Tomado de C. A. 61, 15241d.
518. Hornet, H. N., Natu, J.; Variación en los iones séricos en pacientes diabéticos con la administración oral de tolbutamida. Viata Med. 12(9), 615 (1965). Tomado de C. A. 63, 17010g.
519. Spellacy, W. N., Goetz, F. C., Greenberg, B. Z., Schoeller, K. L.; Respuesta a la tolbutamida en embarazo normal. J. Clin. Endocrinol. Metab. 25(9), 1251 (1965). To-

- mado de C. A. 63, 18912h.
520. Zahnd, G.; El significado de ácidos grasos libres plasmáticos en la definición y detección de diabéticos latentes. *Helv. Med. Acta*, 31(2), 154 (1964). Tomado de C. A. 61, 16578d.
521. Sterne, J., Hirsch, C.; Bases experimentales para el tratamiento combinado de la Diabetes por asociación de biguanidas y sulfamida. *Diabete No.* 5, 171 (1964). Tomado de C. A. 16658h.
522. Hummi, A.; Acidos grasos no estetrificados (NEFA). I - NEFA sérico en pácientes diabéticos, en diabéticos en diferentes dietas y sulfonilureas. *Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi*, 39, 1040 (1964). Tomado de C. A. 62, 2096f.
523. Maiya. H., Tataru, K., Watanabe, R.; Colesterol sérico - en Diabetes Mellitus. *Tonyobo*, 1960(3), 80. Tomado de C. A. 62, 2097f.
524. Akabane, S., Nakanishi, S., Kohei, H., Matsumara, R., - Ogata, H., Efecto de un derivado de sulfonilurea en el metabolismo del alcohol. Experimentos en hígado aislado en perfusión. *Med. J. Shinshu Univ.* 8(3-4), 71 (1963). Tomado de C. A. 62, 4478a.
525. Nakanishi, S.; Efecto de los agentes hipoglucémicos orales en el metabolismo del alcohol en conejos normales y aloxánico-diabéticos. II. Experimentos en conejos aloxánico-diabéticos. *Med. J. Shunshu Univ.* 8, (3-4) 101 (1963). Tomado de C. A. 62, 5774e.
526. Ortone, G.; Comportamiento del experimento a dosis doble de glucosa y prueba de la tolbutamida en normales, viejos - y en viejos con arteriosclerosis. *Minerva Med.* 55, (85) - 3367 (1964). Tomado de C. A. 62, 6929h.
527. Sabnis, P. E., Rangnekar, P. V.; Mechanism of insulin-secretion in beta cells of pancreatic islets of the frog, *Rana tigrina*. *Indian J. Med. Exp. Biol.* 6(2), 125 (1968). Tomado de C. A. 69, 33854j.
528. Garella, S.; Comportamiento de la prueba de la tolbutamida después de un tratamiento con hidroclortiazida en personas - seniles y preseniles. *Minerva Med.* 55(85) 3371 (1964). To

mado de C. A. 62, 8299b.

529. Colwell, Jr., A. R.; Potenciación de la acción de la insulina en hígado por tolbutamida. *Metab., Clin. Exptl.* 13(11), - 1310 (1964). Tomado de C. A. 62, 12119b.
530. Adezati, L., Prando R., Bianchini, A., Garesio, F.; Acción de la tolbutamida en tejido graso. Actividad del medicamento y hormonas en los radios de difusión. *Arch. "E. - Maragliano" Patol. Clin* 20(6), 517 (1964). Tomado de C. A. 62, 15272d.
531. Menon, M. M. B., Iyer, K. S.; Potenciación de la hipnosis de paraldehído por tolbutamida. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 8, (1), 65 (1964). Tomado de C. A. 62, 15288b.
532. Randle, P. J.; Velocidad de expulsión de insulina invitro. - *Ciba Found. Colloq. Endocrinol.* 15, 107, discusión 113-21 (1964). Tomado de C. A. 62, 16800b.
533. Lange, H. J., Knick, B.; Información sobre la valoración de la prueba de la tolbutamida intravenosa. *Klin Wochsch.* - 43(4), 215 (1965). Tomado de C. A. 63, 1052b.
534. Kane, J. P.; Longcope, Ch.; Parlatos, F. Ch. Grosky, G. - M.; Metabolismo de carbohidratos en hipertrigliciridemia - ideopática. *Metab., Clin. Exptl.* 14(4), 471 (1965). Tomado de C. A. 63, 2215d.
535. Botterman, P., Schwarz, K., Lopetz, K.; Comportamiento de la actividad insulino-mimética en suero en la obesidad. - *Deut. Med. Wochsch.* 90(20), 917 (1965). Tomado de C. A. 63, 3439f.
536. Sullivan, J. F., Lankford, H. G., Gainnell, E.; Anormalidades en los lipidos séricos en Diabetes Mellitus. *Current - Res. Clin. Exptl.* 7(1), 28 (1965). Tomado de C. A. 3521h.
537. Ayletl, P.; Efecto de tolbutamida en la secreción gástrica y el vaciamiento. *Brit. Med. J.* 1(5448), 1464 (1965). Tomado de C. A. 63, 6221d.
538. Carraro, A., Chiesara, E., Conti, F.; Different behavior of insulin and tolbutamide hypoglycemia in young and old -

- rats. *Atti Accad. Med. Lombarda*, 19(3), 486 (1964). Tomado de C. A. 63, 8911h.
539. Seltzer, H. A.; Allen, E. W. Brennan, M. T.; Falla a la administración prolongada de compuestos de la sulfonilurea para mejorar la respuesta insulínica a estímulos glucémicos. *Diabetes*, 14(7), 393 (1965). Tomado de C. A. 63, 10532h.
540. Engelhardt, H. T., Vecchio, T. J. El efecto a largo plazo de tolbutamida en la tolerancia a la glucosa en adulto, asintomático, diabéticos latentes. *Metab., Clin. Exptl.* 14(8), 885 (1965). Tomado de C. A. 63, 10551h.
541. Verne, J., Hebert, S.; Inhibición de la gluconeogenesis en hepatocitos cultivados por una sulfonamida hipoglucémica. - *Compt. Rend. Soc. Biol.* 159(3), 622 (1965). Tomado de C. A. 63, 16965g.
542. Hornet, N. N., Balas, J.; Variación de algunas fracciones-lípidas en pacientes diabéticos con la administración oral de tolbutamida. *Viata Med.* 12(9), 607 (1965). Tomado de C. A. 63, 17010f.
543. Tocus, E. C., Tonelli, G.; Lack of hypoglycemic activity of insulin after intestinal administration of the rabbit. *Diabetes*, 14(11), 696 (1965).
544. Cohn, R. E., Sabeh, G., Limaye, N. R., Sunder, J. H., - Danowsky, T. S.; Increased urinary pressor activity (aortic strip assay) in tolbutamide-treated Diabetes. *Proc. Soc. - Exptl. Biol. Med.* 120(2), 316 (1965). Tomado de C. A. 64, 4144a.
545. Muntoni, S., Boero, A.,; Corona, M.; Significance and importance of the fibrinolytic activity of tolbutamide Minerva - *Med.* 56(84), 3582 (1965). Tomado de C. A. 64, 5660f.
546. De Cane, L. G., Fattarini, A., Gorini, M; Respuesta de ácidos grasos no esterificados plasmáticos a una descarga de glucosa en pacientes con Diabetes, arteriosclerosis y obesidad. *Metab. Clin. Exptl.* 15(1), 65 (1966). Tomado de C. A. 64, 87 51g.

547. Stone, B. D., Brown, J. D., Cox, P. C.; Efecto de la tolbutamida y fenformina en la lipólisis de tejido adiposo in vitro. *Am. J. Physiol.* 210(1). 26 (1966). Tomado de C. A. 64, 10244e.
548. Muntori, A.; Independencia de la actividad fibrinolítica y acción hipoglucémica de tolbutamida. *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.* 41(10), 545 (1965). Tomado de C. A. 64, 13272f.
549. Duval, J. M.; Estudios de la valoración del nivel plasmático de ácidos grasos libres durante 3 pruebas dinámicas del metabolismo de carbohidratos. (Tolerancia a la glucosa, tolerancia a la insulina y la prueba de la tolbutamida). *Diabete*, No. 13(5), 197, 199-201, 203, 205 (1965). Tomado de C. A. 64, 2561a.
550. Walther, M.; Efecto de la hidroclorotiazida en el hígado de rata y la influencia en la regeneración hepática después de una parcial hepatectomía. *Acta Biol. Med. Ger.* 15(3), 245 (1965). Tomado de C. A. 64, 2609h.
551. Genetsen, G. C., Dulin, W. E.; Proteínas séricas de hamster chino y la respuesta a la tolbutamida e insulina en Diabētes. *Diabetes*, 15(5), 331 (1966). Tomado de C. A. 65, 4401h.
552. Luzietti, L., Rossi, P., Di Girolamo, M., Bergnardi, G. - Metabolismo de ácidos grasos no esterificados en sujetos normales y con Diabetes Mellitus. Contribución clínica y experimental. *Rass. Fisiopatol. Clin. Terap.* 37(5). 355 (1965). Tomado de C. A. 65, 4406b.
553. Thomas, R. C., Ikeda, G. J.; Metabolic fate of tolbutamide in man and rats. *J. Med. Chem.* 9(4), 507 (1966). Tomado de C. A. 65, 4453b.
554. Waldhause, W.; El comportamiento de la actividad insulino-mimética en el suero de personas metabólicamente sanas y diabéticas después de una descarga de sulfonilurea. *Wien. Klin. Wochsch.* 78(20), 369 (1966). Tomado de C. A. 65, 4512h.
555. Porte, Jr., D., Williams, R. H.; Inhibición de la expulsión de insulina por norepinefrina en hombre. *Science*, 152 - -

- (3726), 1248 (1966). Tomado de C. A. 65, 6161h.
556. Bottermann, P., Schawars, K., Schulze-Soelde, R., Dambacher, M.; Metabolismo graso en obesidad. *Diabetología*, 7 1(3-4), 180 (1966). Tomado de C. A. 65, 12690b.
557. Nelson, E.; Cinética de la absorción, distribución, metabolismo y excreción de un medicamento. *Intern. Congr. Chemotherapy, Proc.*, 3rd., Stuttgart, 1963, 2, 1657 (Pub. 1964). Tomado de C. A. 65, 12726h.
558. Colwell, Jr., A. R.; Hipoglucemia debida a una infusión intrapancreática de L-leucina. *Diabetes*, 15, (8), 560 (1966). - Tomado de C. A. 65, 15948c.
559. Gendensen, K.; Efecto de la tolbutamida en la insulina "libre" y en complejo. *Diabetes*, 15, (9), 663 (1966). Tomado de C. A. 65, 17578f.
560. Duback, V. C., Bnechert, A., Raaflanb, J.; Efectos de las sulfonamidas sobre el efecto hipoglucémico de medicamentos antidiabéticos. *Schwiez. Med. Wochenschr.* 96(44), 1483 (1966). Tomado de C. A. 65, 20731g.
561. De Chatelet, L. R., Mc Donald, M. J.; El efecto invitro de dos agentes hipoglucémicos orales en la síntesis proteínica hepática. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.* 122 (3), 765 (1966). Tomado de C. A. 65, 11161g.
562. Stich, W., Marx, R., Ehrhart, H. Effect of Orinase in the liver. *Deut. Med. Wochschr.* 81, 846 (1956). Tomado de C. A. 51, 5292a.
563. Bolodimos, M. C., Camerini-Dávalos, R. A., Marble, A.; Nueve años de experiencia con tolbutamida en el tratamiento de Diabetes Mellitus. *Metab., Clin. Exp.* 15(11), 957 (1966). Tomado de C. A. 66, 9901p.
564. Hadnagy, Cs., Bodo, I., Csiphes, E., Prepoza. Gluconeogénesis de pacientes diabéticos adultos. *Gerenterol. Clin.* - 8(3), 150 (1966). Tomado de C. A. 66, 36081d.
565. Perley, M., Knnis, D. M.; Respuesta de la insulina plasmática a la glucosa y tolbutamida en pacientes diabéticos y no -

- diabéticos con peso normal y obesos. *Diabetes*, 15(12), 867 (1966). Tomado de C. A. 66, 36533c.
566. Andersen, O. O., Friis, Th.; Prueba de la tolbutamida para diagnóstico de Diabetes Mellitus suave y latente. *Ugeskr. Laeger.* 128(51), 1523 (1966). Tomado de C. A. 66, 63590a.
567. Herman, J. B.; Tolerancia a la glucosa en Diabetes Mellitus durante el tratamiento con agentes hipoglucémicos de la sulfonilurea. *Israel J. Med. Sci.* 2(6), 733 (1966). Tomado de C. A. 66, 64270h.
568. Tagg, J., Yasuda, D. J., Tanabe, M., Mitema, Ch.; Estudios metabólicos de tolbutamida en ratas. *Biochem. Pharmacol.* 16(1), 143 (1967). Tomado de C. A. 66, 74574z.
569. Swerdloff, R. S., Pozefsky, T., Tobin, J. D., Andres R.; Influence of age on the intravenous tolbutamide response test. *Diabetes*, 16(3), 161 (1967). Tomado de C. A. 66, 93242f.
570. Gebbie, T., Reis, J. D., Efecto de la tolbutamida en la lipemia alimenticia inducida claramente después de una lesión alcohólica hepatopancreática. *Lancet*, 1964-II(7361), 661. Tomado de C. A. 66, 93905z.
571. Berger, W., Constam, G. R., Tratamiento oral de Diabetes Mellitus con medicamentos con diferentes mecanismos de acción. *Schweiz. Med. Wochschr.* 97(14), 444 (1967). Tomado de C. A. 66, 93938n.
572. Ferrero, E.; Sensibilidad de la piel a tolbutamida en Diabetes. *Metabolismo*, 2(3), 201 (1966). Tomado de C. A. 66, 103966m.
573. Abe, T., Endo, K., Imayawa, V., Obuchi, Sh., Abe, T., Kazama, M., Matusda, M., Ikemari, R.; Actividad fibrinolítica sanguínea en diabéticos no tratados y sus cambios causados por tolbutamida. *Tohoku, J. Exp. Med.* 91(2) - 129 (1967). Tomado de C. A. 66, 103985s.
574. Kristensen, M., Hausen, J. M.; Potenciación del efecto de tolbutamida por dicoumarol. *Diabetes*, 16(4), 211 (1967). - Tomado de C. A. 66, 114512m.
575. De Belle, R., Belmonte, M. M., Colle, E.; Efecto de la -

- tolbutamida intravenosa en Diabetes Mellitus juvenil. *Diabetes*, 16(4), 215 (1967). Tomado de C. A. 66, 114513n.
576. Sigiyama, Y.; Valoración del tratamiento de pacientes diabéticos con sulfonilurea, D 860. *Ochanomizer Igaku Zasshi*, 14(2), 1 (1966). Tomado de C. A. 67, 9604r.
577. Locatelli, G. R., Piotti, L. E.; Niveles plasmáticos de ácidos grasos no esterificados en pacientes seniles durante la prueba intravenosa a la tolbutamida. *G. Gerenterol.* 14(10), 961 (1966). Tomado de C. A. 67, 19906e.
578. Frerich, H., Gerber, R., Creutzfeldt, W.; Insulin secretion in vitro. II. Inhibition of glucose-induced release by diazoxide. *Diabetologia*, 2(4), 269 (1966). Tomado de C.A. 67, 20229t
579. Wales, K., Grant, A. M., Wolff, F. W.; Regresión de los defectos de diazoxida por tolbutamida. *Lancet*, 1967-I - - (7500), 1137. Tomado de C. A. 67, 20377q.
580. Belyaeva, A. P., Yanoshevskii, Ya., V., Valoración comparativa de la eficiencia de ciertas sulfonamidas hipoglucémicas. *Probl. Endokrino.* 13(3) 51 (1967). Tomado de C. A. 67, 31483x.
581. Andersen, O. O., Fris, Th., La prueba de tolbutamida intravenosa en el diagnóstico de Diabetes Mellitus suave y latente. *Acta Med. Scand.* 181(5), 535 (1967). Tomado de C. A. 67, 106758b.
582. Portwich, F., Buettner, H., Hausen, H. W.; Estudio de tolbutamida en la cinética de escresión renal. *Verh. Deut. Ges. Inn. Med.* 72, 769 (1967). Tomado de C. A. 67, 107131d.
583. Hasselblat, A.; Inhibición de la cetogénesis en tejido hepático por tolbutamida y glicodiazina. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmakol. Exp. Pathol.* 269(2), 159 (1969). Tomado de C. A. 71, 1985c.
584. Rerup, C., Tarding, F.; Estrepto-zotocina y diabetes aloxánica en ratones. *Eur. J. Pharmacol.* 7(1), 8996 (1969). Tomado de C. A. 71, 88095.

585. Grodsky, G. M., Curry, D. L. Bennet, L. L., Lechary - B.; Factors influencing insulin release in vitro. AEC. Symp Ser., No. 13, 115 (1968). Tomado de C. A. 71, 89725b.
586. Noetzel, G., Beander, A., Vogel, H. G.; Efectos de las sulfonilureas en la médula y corteza de las suprarrenales en animales. *Arzneim-Forsch.* 19(8), 1171 (1969). Tomado de C. A. 71, 89800x.
587. Purnell. R., Arai, Y., Pratt, Hld. Jr., C., Elrich, H.; - The mode of action of Orinase. *Metab., Clin. Exptl.* 5, - 778 (1956). Tomado de C. A. 51, 12353a.
588. Loeffler, G., Tratschold, I., Schweitzer, T., Lohmann, E.; Efecto del HB 419 (glibenclamida) y tolbutamida en los islotes de Langerhans aislados de rata. *Arzneim-Forsch.* 19(8), 1469 (1969). Tomado de C. A. 71, 100057h.
589. Hallestroem, C., Westman, S., Stork, H., Schmith, F. H.; Effects of hypoglycemic sulfonylureas on the invitro metabolism of glucose beta-cells of mice. *Arzneim-Forsch.* 19(8), 1464 (1969). Tomado de C. A. 71, 100074m.
590. Weinges, K. F., Biro, G., Ketl, H., Mitzumo, M.; Estudios comparativos de HB 419 y tolbutamida como sus efectos en la expulsión de insulina in vitro de los islotes pancreáticos de rata. *Arzneim-Forsch.* 19(8), 1467 (1969). Tomado de C. A. 71, 100075n.
591. Faulhaber, J. D., Ditschuneit, H., Ditschuneit, H. H. Efecto de las sulfonilureas HB419, tolbutamida y tolazamida en la lipólisis de células grasas humanas aisladas. *Arzneim-Forsch.* 19(8), 1476 (1969). Tomado de C. A. - 71, 100076p.
592. Hasselblat, A., Panten, V., Poser, W.; Efectos de la tolbutamida y HB 419 en la glucosa sanguínea, corticosterona plasmática y glucógeno hepático en rata. *Arzneim-Forsch.* 19(8), 1483 (1969). Tomado de C. A. 71, 100136h.
593. Ulrich, E., Frank, I., Kijat, G., Muller, G., Seige, K.; - Acidos grasos libres en suero después de la administración de tolbutamida a personas normales y a los regulados dietéticamente y diabéticos insulino-controlados de peso corporal y niveles iniciales de azúcar sanguíneo variable. *Eudo-*

- krinologie, 54(5-6), 442 (1969). Tomado de C. A. 71, - - 100312n.
594. Teichmann, W., Burchardat, U; Behavior of glucose, pyruvic acid, and nonesterified fatty acids after intravenous tolbutamide administration to patients with fatty liver. Deut. - Z. Verdau-Stoffwechselkr. 28(2-3), 217 (1968). Tomado de C. A. 71, 2041d.
595. Fontana, G., Addarii, F., Peta, G.; Hypoglycemic coma - during combined treatment with tolbutamide and dicoumarol. G. Clin. Med. 49(9), 849 (1968). Tomado de C. A. 71, - 20276p.
596. Landicina, E., Bompiani, G., Angileri, G., Mancreso, L.; Inhibition of the pancreatic insulin response to intravenous - glucose loading and tolbutamide during infusion of epinephrine. Folia Endocrin. 20(2), 154 (1967). Tomado de C. A. 71, 46376w.
597. Milner, R. D. G., Hales, C. N.; Interaction of various - inhibitors and stimuli of insulin release studied with rabbit pancreas in vitro. Biochem. J. 113, 479 (1969). Tomado de C. A. 71, 46252c.
598. Sterne, J.; Bases experimentales de la terapia antidiabética con una mezcla de 1, 1 dimetilbiguanida y tolbutamida. Gazz. Int. Med. Chir. 74(3), 256 (1969). Tomado de C. A. 71, - 48091y.
599. Connon, J. J.; Acción de tolbutamida en el diafragma de rata. Ir. J. Med. Sci. 7, 2(3), 119 (1969). Tomado de C. A. 71, 69084p.
600. Reisset, K., Rudas, B.; Efecto de medicamentos antidiabéticos en el metabolismo graso en ratas aloxánico-diabéticas. Arzneimittel-Forsch. 19(6), 1019 (1969). Tomado de C. A. 71, 69127e.
601. Feldman, J. M., Levobitz, H. E.; Actividad biológica de la tolbutamida y sus metabolitos. Una separación de expulsión insulínica y actividad hipoglucémica. Diabetes, 18(8), 529 - (1969). Tomado de C. A. 71, 79488n.
602. Murthy, D. Y. N., Guthrie, R. A., Womack, W. N., Jack-

- son, R. L.; Chamental and early overt Diabetes Mellitus in children. I. Effect of intravenous tolbutamide on "insulin - reserve". *Diabetes*, 18(10), 686 (1969). Tomado de C. A. 71, 110807s.
603. Disante, V.; Comportamiento de la curva de azúcar sanguíneo en pacientes con úlcera, después de una inyección intravenosa de tolbutamida. *Accad. Pugliese Sci., Atti Relaz.*, Parte 2, 25(pte 2), 895 (1967). Tomado de C. A. 71, 111346e.
604. Belknap, B. H., J. A. P. Bierman, E.; Plasma lipids and - mild glucose intolerance. I. The response of plasma triglycerides to high carbohydrate feeding and the effect of tolbutamide therapy. *Tolbutamide ... Ten years*, Proc. Brook Lodge Symp., 1967, 159. Edited by Butterfield, W. J. H., *Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth.*, Tomado de C. A. 72, 2117d.
605. Creutzfeldt, W., Ferich, H., Creutzfeldt, C., Estudios con tolbutamida en islotes pancreáticos e injertos humanos in vitro. *Tolbutamide ... Ten Years*, Proc. Brook Lodge Symp., 1967, 34-48. Edited by Butterfield, W. J. H., *Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth.* Tomado de C. A. 72, 11175y.
606. Sussman, K. E., Stjernholm, M., Vaughan, G. D.; Tolbutamide and its effect upon insulin secretion in the insolated, - perfused rat pancreas. *Tolbutamide ... Ten Years*, Proc. Brook Lodge Symp., 22-33. Edited by Butterfield, W. J. H., *Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth.* Tomado de C. A. 72, 11276g.
607. Pfeiffer, E. F.; Dinámica de la secreción insulínica en - personas normales, obesas y diabéticos seguidos de estimulación de células beta. *Tolbutamide ... Ten Years.*, Proc. Brook Lodge Symp., 1967, 127-39. Edited by Butterfield, W. J. H., *Excerpta Med. Found. Amsterdam Neth.* Tomado de C. A. 72, 11330v.
608. Boshell, B. R., Fox, O. J., Roddman, R. F., Hill, P. S.; - Effect of sulfonyleurea agents on insulin secretion and insulin reserve. *Tolbutamide ... Ten Years*, Proc. Brook Lodge Symp. 1967, 286-97. Edited by Butterfield, W. J. H.

Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth. Tomado de C. A. 72, 11331w.

609. Janisch, H., Eiselmayer, G.; Diagnóstico precoz de diabéticos latentes. Wien. Z. Inn. Med. Iare Grenzgeb. 50(9), - 436 (1969). Tomado de C. A. 72, 19937u.
610. Cerasi, E., Chowers, I., Luft, R., Widstroem, A.; Significance of the blood glucose level for plasma insulin response to intravenously administered tolbutamide in healthy subjects. Diabetologia, 5(5), 343 (1969). Tomado de C. A. 72, 20530u.
611. Montagne, W., Taylor, K. W.; Islet-cell metabolism during insulin release. Effects of glucose, citrate, octanoate, tolbutamide, glucagon, and theophylline. Biochem. J. 115(2), 257 (1969). Tomado de C. A. 72, 30006k.
612. Shock, N. W., Andres, R.; Adaptive response to glucose load in elderly males. Prispobitel'nye Vozmognosti Stareyushchegu Organizama, Dokl Mezhdunar, Simp, 235 (1967) (Pub. 1968). Tomado de C. A. 72, 39463q.
613. Grodsky, G. M., Bennett, L. L., Smith, D., Nemecek, K.; Effect of tolbutamide and glucose on the timed release of insulin from the isolated perfused pancreas Tolbutamide... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp., 1967, 11. Edited by Butterfield, W. J. H., Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth. Tomado de C. A. 72, 40735m.
614. Lambert, A. E., Gonet, A., Jeamenaud, B., Renold, A. E.; Organ culture of fetal rat pancreas; effect of tolbutamide, glucagon, and other substances. Tolbutamide... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp. 1967, 61 Edited by Butterfield, W. J. H., Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth. Tomado de C. A. 72, 41341s.
615. Loubatieres, A., Mariani, M. M., Aric, R., Chapal, J. Antagonists mechanisms of action of tolbutamide and diazoxide on insulin secretion. Tolbutamide ... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp., 1967, 100. Edited by Butterfield, W. J. H. Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth. Tomado de C. A. 72, 41548q.

616. Seltzer, H., Crout, J. R.; Modificación de la inhibición por diazoxida de la secreción insulínica por tolbutamida. Tolbutamida ... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp., 1967, 114. Edited by Butterfield, W. J. H. Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth. Tomado de C. A. 72, 41549r.
617. Mandelbaum, I.; Morgan, C. R.; Flujo sanguíneo pancreático y su relación con la secreción insulínica durante la secreción extracórporea. Am. Surg. 170(5), 753 (1969). Tomado de C. A. 72, 41576x.
618. Samols, E., Marcks, V.; Valoración de la prueba de la tolbutamida intravenosa en el reconocimiento y diagnosis diferencial de hipoglucemia espontánea. Tolbutamide ... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp., 1967, 147. Edited by Butterfield, W. J. H. Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth. Tomado de C. A. 72, 52967b.
619. Freeman, R. G., Murtishaw, W., Knox, J. M.; Tissue culture techniques in the study of cell photobiology and phototoxicity. J. Invest. Dermatol. 54(2), 164 (1970). Tomado de C. A. 72, 53384w.
620. Korsgaard, C. L., Skivsted, L.; Inhibición del metabolismo de medicamentos por cloramfenicol. Lancet, 1969-II (7635), 1397. Tomado de C. A. 72, 53657n.
621. Kahil, M. E., Mc Ilhaney, G. R., Jordan Jr., P. H.; Effect of enteric hormones on insulin secretion. Metab., Clin. Exptl. 19(1), 50 (1970). Tomado de C. A. 72, 63296h.
622. Rojas, L., Soldner, J. S., Gleason, R. E., Kahn, C. B., Marble, A.; Offspring of two diabetic parents; differential serum insulin responses to intravenous glucose and tolbutamide. J. Clin. Endocrinol. Metab. 29(12), 1569 (1969). Tomado de C. A. 72, 64602s.
623. Wilson, R. B., Martin J. M.; Plasma insulin concentration in dogs and monkeys after xilitol, glucose, or tolbutamide infusion. Diabetes, 19(1), 17 (1970). Tomado de C. A. 72, 65106v.
624. Portioli, R. I., Rocchi, R., Canerini, L.; Incidencia de hipotiroidismo funcional y clínico en pacientes diabéticos tra-

- tados con tolbutamida durante 1-7 años. *Med. Cli. Sper.*, -
19(1) 29. (1969). Tomado de C. A. 72, 65293d.
625. De Divitiis, O., Giordano, F., Gallo, B., Jacomo, A.; Role of beta-adrenergic receptors in insulin secretion. II. -
Effects of beta-adrenergic blockade by Ba 39089 (Trasicor) on the blood sugar curve during intravenous treatment with tolbutamide. *Rass. Med. Sper., Suppl.* 15(4), 25 (1968). -
Tomado de C. A. 72, 65316p.
626. D'Onofrio, F., Esposito, V., Torella, R.; Mecanismo de acción de la tolbutamida; Estudio estadístico. *Rass. Med. Sper., Suppl.* 15(4), 50 (1968). Tomado de C. A. 72, -
65317q.
627. Johansen, K., Lundback, K.; Respuesta de la insulina plasmática a la glucosa y tolbutamida en Diabetes Mellitus juvenil suave. *Tolbutamide ... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp.*, 1967, 255. Edited by Butterfield, W. J. H. -
Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth. Tomado de C. -
A. 72, 65330p.
628. Bhise, K. B., Magar, N. G.; Acidos grasos en Diabetes. -
Indian J. Med. Res. 57(12), 2272 (1969). Tomado de C. A. -
72, 76757j'
629. Bewsher, P. D., Mayhew, D.; Ashmore, J.; Efectos antice-
togénicos de la tolbutamida. *Tolbutamide ... Ten Years, Brook Lodge Symp.*, 1967, 208. Edited by Butterfield, W. -
J. H. Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth. Tomado -
de C. A. 72, 77154x.
630. Stone, D. B., Brown, J. D.; Efectos in vitro de la tolbuta-
mida en tejido adiposo. *Tolbutamide ... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp.*, 1967, 202. Edited by Butterfield, W. -
J. H. Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth. Tomado -
de C. A. 72, 77307z.
631. Loubatieres, A., Mariani, M. M., Chapal, J.; Synergism -
between glucose and tolbutamide within the physiopathologic limits of the blood glucose levels. *C. R. Acad. Sci., Ser.* -
D., 269(15), 1460 (1969). Tomado de C. A. 72, 19767p.
632. Mahfouz, M., Abdel-Maguid, R., El-Dakhkhuy, M.; Poten-

- ciación de la acción hipoglucémica de la tolbutamida por diferentes medicamentos. *Arznein-Forsch.* 20(1), 120 (1970). Tomado de C. A. 72, 98869z.
633. Feldman, J. M., Lebovitz, H. E.; Efectos del ayuno en la secreción insulínica en ratones. *Endocrinology* 86(2), 313- (1970). Tomado de C. A. 72, 86790d.
634. Okabe, M.; Valoración clínica de la prueba de la tolbutamida. *Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi*, 56(2), 109, (1967). Tomado de C. A. 68, 1503g.
635. Taylor, K. W., Parry, D. G.; La tolbutamida y la incorporación de leucina ³-H en insulina in vitro. *J. Endocrinol.* 39(3), 457 (1967). Tomado de C. A. 68, 11426y.
636. Lacassagne, A., Hurst, L.; Efectos hepatocarcinogénicos de 2-aceto amido fluoreno, p-(dimetilamino) azobenceno y dimetil nitrosamina en ratas. *Bull. Cancer* 54(2), 171 (1967). Tomado de C. A. 68, 20335v.
637. Seban, Al. M. D., Marceau, R., Lupulescu, A., Nanu, L.; Histological modifications of the ovary following the administration of tolbutamide to rats. *Stud. Cercet. Endocrinol.* 18(3), 237 (1967). Tomado de C. A. 68, 20818e.
638. Boden, G., Soeldner, J. S.; A sensitive double antibody radioimmunoassay for human growth hormone (HGH); levels of serum HGH following rapid tolbutamide infusion. *Diabetologia*, 3(5), 413 (1967). Tomado de C. A. 68, 27217s.
639. Melani, F., Lawecki, J., Bartelet, K. M., Pfeiffer, E. F.; Immunologically measurable insulin (IMA) in normal, obese, and obese diabetics subjects after intravenous administration of glucose, tolbutamide, and glucagon. *Diabetologia*, 3(5), 422 (1967). Tomado de C. A. 68, 27996v.
640. Wahl, P.; Comportamiento de la glucosa sanguínea y ácidos grasos no esterificados durante la administración de dosis doble de glucosa y prueba de tolbutamida en hepatitis aguda. *Verh. Deut. Ges. Inn. Med.* 72, 670 (1967). Tomado de C. A. 68, 28020j.
641. De Schepper, P. J.; Efecto metabólico de sulfonilureas hipog

- glucémicas. Efecto in vitro en la incorporación de leucina, -
metabolismo y respiración de tejidos en ratas. *Biochem. -*
Pharmacol. 16(12), 2337 (1967). Tomado de C. A. 68, -
28250j.
642. Yamagata, S., Ohneda, A., Anzai, M., Toyota, T.; Tolbu-
tamide-glucose tolerance test. *Tohoku J. Exp. Med.* 93. -
331 (1967). Tomado de C. A. 68, 47815p.
643. Solomon, H. M., Schrogie, J. J., Williams, D.; The dis-
placement of phenylbutazone ¹⁴-C and warfarin ¹⁴-C from -
human albumin of various drugs and fatty acids. *Biochem. -*
Pharmacol. 17(1), 143 (1968). Tomado de C. A. 68, 58296w.
644. Morley, N. H., Clark, D. W.; Influencia de etanol y tolbu-
tamida en el metabolismo de carbohidratos en perro. *Quart.*
J. Stud. Alc. 28(4), 605 (1969). Tomado de C. A. 68, 58481c.
645. Chiumello, G., Del Guercio, M. J., Bidone,; Efectos del -
glucagon y tolbutamida en los niveles de insulina plasmáti-
ca en niños con cetoacidosis. *Diabetes*, 17(3), 133 (1968).-
Tomado de C. A. 68, 85649v.
646. Schulz, E.; Reacción hipoglucémica severa después de dar-
tolbutamida, carbutamida y cloropropamida. *Arch. Klin. -*
Med. 214(2), 135 (1968). Tomado de C. A. 68 94595b.
647. Bergmann, F. Zarachia, A., Gutman, Y.; Efecto antidíptico
de sulfonamida implantada en el hipotálamo. *Experientia*, -
24(4), 375 (1968). Tomado de C. A. 68, 103720t.
648. De Divitiis, O., Girdano, F., Gallo, B., Jacono, A.: Role -
of beta-adrenergic receptor on insulin secretion. Introducto-
ry note. Effects of beta-adrenergic receptor blocking on -
blood glucose curves form tolbutamide intake among normal
subjects. *Riforma Med.* 82(4), 90 (1968). Tomado de C. -
A. 68, 103580x.
649. De Chatelel, L. J., Mc Donald, H. J.; Efectos in vivo de la
administración de varios agentes hipoglucémicos orales en
la síntesis de la proteína hepática. *Proc. Soc. Exp. Biol. -*
Med. 127(2), 429 (1968). Tomado de C. A. 68, 103759n.
650. Loubatieres, A., Mariani, M. M., Alric, R., Chapal, J., -
Portal, A., Antagonist effects of dizoxide and tolbutamide -

- on insulin secretion. In vitro study with isolated perfused rat pancreas. C. R. Soc. Biol. 161(8-9), 1755 (1967). Tomado de C. A. 68, 113099m.
651. Loubatieres, A., Mariani, M. M., Tibes, G., De Malsvoc, H.; Antagonist effects of diazoxide and tolbutamide on the blood sugar level in insulin secretion of dogs. C. R. Soc. Biol. 161(8-9), 1751 (1967). (Pub. 1968). Tomado de C. A. 68, 113236d.
652. Telib, M., Meliani, F., Ditschuneit, H., Ammon, J., Pfeiffer, E. F.; Estudios comparativos de los efectos de glucosa, tolbutamida, ACTH, STH, glucagon y secretina en la secreción insulínica en tejido aislado de páncreas. Symp. Deut. Ges. Endokrinol. 12, 92 (1966) (Pub. 1967). Tomado de C. A. 69, 439z.
653. Ogata, Y., Takaki, R., Okada, N.; Studies on the endocrine function of the pancreas by organ culture. II, Effects of various factors on the function of betacells of rats pancreas. Igaku-No-Ayumi, 65(4), 183 (1968). Tomado de C. A. 69, 17810m.
654. Brook, R., Schorogie, J. H., Solomon, H. M.; Falla del probenecid para inhibir la velocidad de metabolismo de tolbutamida en el hombre. Clin. Pharmacol. Ther. 9(3), 314 (1968). Tomado de C. A. 69, 17955n.
655. Boden, G., Soeldner, J. S., Gleason, R. R., Marble, A.; Elevación en suero, de la hormona del crecimiento y decremento de la insulina sérica en varones pre diabéticos después de una inyección intravenosa de tolbutamida y glucosa. J. Clin. Invest. 47(4), 729 (1969). Tomado de C. A. 69, 17961m.
656. Creutzfeldt, W., Appela, A., Kattermann, R., Frerichs H., Proscheck, H., Hubrich, K., Soeling, H. D.; Effects of buformin with and without a combination of sulfonylurea on the weight and different metabolic parameters of diabetics. Int. Biguanid Symp., 2nd, 1967, (Pub. 1968). 94. Ed. Oberdie-
sse, Karl. Georg Thieme Verlag. Stuttgart, Ger. Tomado de C. A. 72, 2101u.
657. Kovacs, K., Szijj, I., Csapo, G.; Effect of tolbutamide in the tissue modification induced by hexadimethrine bromide -

- and on the toxicities of histamine, serotonin, and some histamine-releasing agents. *Kiserl Orvostud.* 20(2), 200 (1968). Tomado de C. A. 69, 3457a.
658. Weber, B., Helge, H., Sihombing, G. Werner, E.; Effect of tolbutamide on blood glucose, plasma free fatty acids and insulin in normal and obese children. *Israel J. Med. Sci.* - 4(2), 290 (1968). Tomado de C. A. 69, 42726w.
659. Loubatieres, A., Mariani, M. M., Chapal, J.; Efecto sinérgico de glucosa y sulfonilureas hipoglucémicas en la secreción insulínica. *C. R. Acad. Sci., París, Ser D.* 1968, - 267(1), 123. Tomado de C. A. 69, 50704c.
660. Kovacs, K., Szijj, I., Csapo, G.; Effect of Tolbutamide in the tissue modification induced by hexadimethrine bromide - and on the toxicities of histamine, serotonin, and some histamine-releasing agents. *Acta Biol. Med. Ger.* 20(6), 7-7 (1968), Tomado de C. A. 69 50741n.
661. Tabatake, E., Aroyohi, T., Schimizu, K.; Effect of tolbutamide on the metabolism of parathion. *Chem. Pharm Bull. (Tokio)* 16(6), 1065 (1968). Tomado de C. A. 69, 50779f.
662. Matasubayashi, K., Harada, T., Makabayashi, K.; El efecto de agentes antidiabéticos orales e insulina en el consumo de oxígeno y glucólisis anaeróbica en varios tejidos. *Nippon Naika Gakkai Zasshi*, 57(4), 442 (1968). Tomado de C. A. - 69, 50808f.
663. Augusti, N. T., Krump, P. A.; Efecto de la tolbutamida en la respuesta lipolítica de tejido adiposo a la adrenalina y ACTH. *Indian J. Biochem.* 5(2), 76 (1968). Tomado de C. A. 69, 66000f.
664. Loubatieres, A., Mariani, M. M., Alric, R.; La acción de la diazoxida en la secreción insulínica, secreción medullosuprarrenal y liberación de catecolaminas. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 150(2), 226 (1968). Tomado de C. A. 69, 75397t.
665. Seltzer, H., Crocet, J. R.; Bloqueo en la secreción insulínica de benzotiadiazidas y catecolamina. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 150(2), 309 (1968). Tomado de C. A. 69 75398u.

666. Loubatieres, A., Mariani, M. M.; Alric, R., Houareau, M. H.; Crecimiento de los islotes de Langerhans en ratas tratadas crónicamente con tolbutamida, diazoxida o ambas.- C. R. Soc. Biol. 162(1). 191 (1968). Tomado de C. A. 69, - 75433b.
667. Curry, D. L., Bennelt, L. L., Grodsky, G. M. Dynamics of insulin secretion by perfused rat pancreas. Endocrinology, 83(3), 572 (1968). Tomado de C. A. 69 93406z.
668. Frank, A., Farquhar, J. W. Reaven, G. M.; Response of alpha-glycerophosphate to changes in hepatic glucosa formation. Metab., Clin. Exp. 17(9), 776 (1968). Tomado de C. A. 69, 94277v.
669. Buetner, H.; Factores que influyen en el enlace proteínico de agentes quimioterapéuticos. Int. Congr. Chemother., - Proc., 5°, 6, 455 (1967). Tomado de C. A. 69, 94702e.
670. Kattermann, J. V., Apples, A., Proschek, H., Hubrich, K. Frerich, H., Soeling, H. D., Creutzfeldt, W.; The effects of diet, tolbutamide and buformin and their combination on body weight and several metabolic parameters in diabetics. I. Body weight, carbohydrate metabolism and immunoreactive insulin. Diabetologia, 4(4), 210 (1968). Tomado de C. A. 69, 105015m.
671. Kattermann, J. W., A., Proschek, H., Hubrich, K., Frerich, H., Soeling, H. D., Creutzfeldt, W.; The effects of diet, tolbutamide and buforimn and their combination on body weight and several metabolic parameters in diabetics. II. Free fatty acids, ketone bodies, triglycerides, and cholesterol in blood. Diabetologia, 4(4), 221 (1968). Tomado de C. A. 69, 105016n.
672. Brunengraber, H., Beltens, R., Rasio, E.; Alteración del estado plasmático e insulina intersticial por tolbutamida. C. R. Soc. Biol. 162(1), 299 (1968). Tomado de C. A. 70, - 2181d.
673. Takahashi, T.; Efectos de los agentes hipoglucémicos en los desórdenes metabólicos en Diabetes Mellitus. Jikeikai Med. J. 13(2), 127 (1966). Tomado de C. A. 70, 2274m.

674. Yochinaga, T., Oganva, S.; Estudio del mecanismo de acción de la sulfonilurea usando Rastinon ³⁵-S. *Endokrinologie*, 53(3-4), 27 8 (1968). Tomado de C. A. 70, 10224k.
675. Vinik, A. I., Jackson, W. P. V., Keller, P., Marine, N., - Estudios metabólicos en diabéticos con tolbutamida. Comparación de dosis simple o dosis dividida. *Diabetologia*, 4(4), 203 (1968). Tomado de C. A. 70, 10318u.
676. Tessitore, V., Bellia, V.; Efectos de la noradrenalina en la desgranulación de células beta pancreáticas inducida por tolbutamida. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.* 44(11), 982 (1968). Tomado de C. A. 70, 17387h.
677. Lacy, P. E., Young, D. A., Fink, C. J.; Secreción insulínica in vitro de islotes aislados de páncreas de rata. *Endocrinology*, 83(6), 1155 (1968). Tomado de C. A. 70, 26130.
678. Romanowska-Gorecha, B.; Efectos de la tolbutamida intravenosa en el coeficiente de tolerancia a la glucosa en diabéticos controlados. *Pol. Tyg. Lek.* 23(37) 1393 (1968). Tomado de C. A. 70, 36406w.
679. Mueller-Oerlinghausen, B., Jahns, R., Kuenzel, B., Hasselblat, A.; Efecto de la tolbutamida en la glucosa sanguínea y en la conjugación de ácido glucurónico en tejido hepático de ratones normales y adrenalectomizados. *Naunyn-Schmiedberg's Arch. Pharmakol. Exp. Pathol.* 262(1), 17 (1969). Tomado de C. A. 70, 56168y.
680. Samols, E., Tyler, J. M., Mialhe, P.; Supresión de la expulsión de glucagon pancreático por sulfonilureas hipoglucémicas. *Lancet* 1969-I(7587), 174. Tomado de C. A. 70, 56242t.
681. Remmer, H., Estrabrook, R. W., Schenkman, J. B., Greim, H.; Induction of microsomial liver enzymes. *Enzymatic - Oxid. Toxicants, Proc. Conf.* 1967 (Pub. 1968), 65 Edited by Hodgson, E., North Carolina State Univ., Raleigh, N. C.; Tomado de C. A. 70, 76306v.
682. Loubatieres, A., Mariani, M. M., Chapal, J.; Efecto del incremento de la concentración de glucosa en la secreción insulínica. Sinergismo entre la glucosa y un agente hipoglucémico de la sulfonamida. *C. R. Soc. Biol.* 162(8-9). To--

mado de C. A. 70, 113578h.

683. Ditschuneit, H., Faulhaber, J. D., Ditschuneit, H. H., -
Efectos metabólicos de butilbiguanida y sulfoniureas (D 860,
HB 419 Tolazamida) en células grasas aisladas. Verh. Deut.
Ges. Inn. Med. 75, 803 (1969). Tomado de C. A. 73, 2300d.
684. Mahler, R. J., Szabo, O.; Mecanismo de acción de la tolbu-
tamida. Horm. Metab. Res. 2(1), 9 (1970). Tomado de C.
A. 73, 12956m.
685. Deckert, T., Mogensen, P.; Insulina plasmática después de
tolbutamida en diabéticos y no diabéticos. Acta Med. Scand.
187(4), 309 (1970). Tomado de C. A. 73, 13057f.
686. Kojima, H.; Terapia combinada con tolbutamida y ursodeso-
xicolato de sodio o hipurato de sodio en Diabetes Mellitus. -
Insulina sérica inmunorreactiva. Yamaguchi, Igaku, - -
16(3-4), 301 (1967) (Pub. 1969). Tomado de C. A. 73, 13099w.
687. Barthe, J., Grimand, J. A.; Tolbutamide and the fatty liver,
Test on the rat. Pathol. Biol. 18(5-6), 255 (1970). Tomado-
de C. A. 73, 42722z.
688. Wilson, R. B., Wilson, W. D., Hepatotoxicidad de tolbuta-
mida en perros. J. Am. Vet. Med. Ass. 156(11), 1557 -
(1970). Tomado de C. A. 73, 43668y.
689. Rastogi, C. K.; Blood glucose, pyruvate, and insulin-like -
activity (isolated rat diaphragm) response to intravenous so-
dium tolbutamide in normals and diabetics subjects. Indian
J. Med. Res. 58(4), 438 (1970). Tomado de C. A. 73, -
64760n.
690. Tanase, T., Lazarus, N. R., Dereim, S., Recant,; Sñte-
sis y expulsión de proinsulina por islotes de Langerhans ais-
lados de rata. J. Clin. Invest. 49(7), 1394 (1970). Tomado
de C. A. 73, 74518d.
691. Lacassagne, A., Hurst, L., Influencia de sulfonamidas hi-
po e hiperglucémicas en la carcinogénesis de hígado de rata
por 2-acetil amino fluoreno. Bull. Cancer, 56(4). 397 (1969).
Tomado de C. A. 73, 74884v.
692. Tessitore, V., Costa, V., Rigardo, S.; Efectos de medica

- mentos adrenérgicos y adrenolíticos en la desgranulación de células beta de ratas por tolbutamida. *Biol. Lat.* 21(1), 19- (1968). Tomado de C. A. 73, 75320v.
693. Schulz, E., Schmidt, F. H.; Inhibición de la descomposición de tolbutamida por sulfafenezol en hombre. *Pharmacol. Clin.* 2(3), 150 (1970). Tomado de C. A. 73, 75572d.
694. Denil, R., Deloux, G., Duval, J. M., Davy, J., Guinard, V. J., Letaillem, M.; Patrones de lipoacidemia y glucemia durante la prueba intravenosa de tolbutamida en pacientes normales o diabéticos (126). *Diabete* 16(1), 45 (1968). Tomado de C. A. 73, 118272a.
695. Butterfield, W. J. H., Whichelow, M. J., Abrams, M. E. - Wakelin, J. S., Mashiter, K.; Effect of tolbutamide on the metabolism of the forearm tissues. *Tolbutamide ... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp., 1967*, 196, Edited by Butterfield, W. J. H. *Excerpta Med. Found. Amsterdam, Neth.* Tomado de C. A. 72, 77360m.
696. Shima, K., Foa, P. F.; Serum immunoreactive insulin and free fatty acid responses to oral glucose and to intravenous-tolbutamide in normal, prediabetic and diabetics subjects. - *Tolbutamide ... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp., 1967*, 217. Edited by Butterfield, W. J. H. *Excerpta Med. Found.; Amsterdam, Neth.* Tomado de C. A. 72, 77361n.
697. Camerini-Davalos, R.; Tratment of "chemical" Diabetes. - *Tolbutamide ... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp., 1967*, 228. Edited by Butterfield, W. J. H. *Excerpta Med. Found.; Amsterdam, Neth.* Tomado de C. A. 72, 77362p.
698. Feldman, R., Prophylactic use of oral hypoglycemic drugs in asymptomatic Diabetes. *Tolbutamide ... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp., 1967*, 243. Amsterdam, Neth. Tomado de C. A. 72, 77363q.
699. Balodimos, M. C., Gleason, Ray, E., Bradley, R. F., Marble, A.; Long-term tolbutamide therapy in Diabetes. A controlled study of the frequency of cardio vascular disease and other findings. *Tolbutamide ... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp., 1967*, 270. Edited by Butterfield, W. J. H. *Excerpta Med. Found.; Amsterdam, Neth.* Tomado de C. A. 77364r.

700. Mehnert, H.; Clinical results after 10 years treatment with tolbutamide. Tolbutamide ... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp., 1967, 281. Edited by Butterfield, W. J. H. Excerpta Med. Found.: Amsterdam, Neth. Tomado de C. A. 72, 77365s.
701. Lozano-Castañeda, O., Villaseñor, A., González-Millán H., Rull, J. A.; Treatment of Diabetes with a single dose of tolbutamide ... Ten Years, Proc. Brook Dodge Symp., 1967, 298. Edited by Butterfield, W. J. H. Excerpta Med. Found.: Amsterdam, Neth. Tomado de C. A. 72, 77366t.
702. Clarke, E. F., Marshall, A., Mc Gill, R. O., McCuish A. C., Duncan, L. J. P.; Three-year evaluation of combined-sulfonylurea-metformin treatment in 200 diabetic ketoacidosis-resistan sulfonylurea failures. Tolbutamide ... Ten Years, Proc. Brook Lodge Symp., 1967, 312. Tomada de C. A. 72, 77367u.
703. Ungar, G., Freedman, L., Shapiro, S. L. : Pharmacological studies of a new oral hypoglycemic drug. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 190 (1957). Tomado de C. A. 51, 14118b.
704. Pomeranze, J., Fujiy, H., Mouratoff, G. T.: Clinical report of a new hypoglycemic agent. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 193 (1957). Tomado de C. A. 51, 14118d.
705. Krall, L. P., Camerini-Dávalos, R.; Evaluación clínica primaria de un agente hipoglucémico no sulfoniluréico. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 95, 345 (1957). Tomado de C. A. 51, 14118e.
706. Tyberghein, J. M., Williams, R. H.; Metabolic effects of phenethylbiguanide, a new hypoglycemic compound. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 96, 29 (1957). Tomado de C. A. 52, 1460f.
707. Williams, R. H., Tyberghein, J. M., P. M., Nielsen, R. L.; La acción hipoglucémica de fenetilbiguanida. Metab., Clin. Exp. 6, 311 (1957). Tomado de C. A. 52, 4861d.
708. Neilsen, R. L., Swanson, H. E., Tanner, D. C., Williams, R. W., O'Connell, M.; Efectos en la glucosa sanguínea de un nuevo compuesto hipoglucémico. A. M. A. Arch. Internal. Med. 101, 211 (1958). Tomado de C. A. 52, 11262h.

709. Williams, R. H., Tanner, D. C., Odell, W. D.; Acción hipoglucémica de fenetil, amil, e isoamil guanida. *Diabetes*, 7, 87 (1958). Tomado de C. A. 52, 13990c.
710. Kroneberg, G., Stoepel, K.; Estudios de la hipoglucemia - por guanidas y la influencia de las biguanidas en la acción - de la adrenalina. *Arzneim-Forsch.* 8, 470 (1958). Tomado de C. A. 52, 20672d.
711. Wick, A. N., Larson, E., Serif, G. S.: A site of action of phenethylbiguanide, a hypoglycemic compound. *J. Biol. Chem.* 233, 296 (1958). Tomado de C. A. 53, 578g.
712. Bertarelli, P.; 1-phenethylbiguanide, a new hypoglycemic - drug. *Biol. Chim. Farm.* 97, 396 (1958). Tomado de C. A. 53, 1551h.
713. Bergen, S. S., Hilton, J. G., Norton, Wn. S.; Efecto de la fenetilbiguanida (DBI) en la función suprarrenal y su respuesta medida por la prueba de corticotropina. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 98, 625 (1958). Tomado de C. A. 53, 2462i.
714. Shepard, H. G., McDonald, H. J.; Afinidad por el enlace - de las proteínas plasmáticas purificadas por fenetilbiguanida, un compuesto hipoglucémico oral. *J. Clin. Chem.* 4, - 496 (1958). Tomado de C. A. 53, 4418g.
715. Steiner, D. F., Williams, R. H.; Respiratory inhibition and hypoglycemia by biguanides and decamethylenediguanidine. - *Biochim. et Biophys. Acta*, 30, 329 (1958). Tomado de C. A. 53, 4575a.
716. Ashkar, E., Burrier, N. C., Cattaneo de Peralta, Ramos M.; Farmacología de fenetilbiguanida. *Rev. Soc. Arg. Biol.* 34, 11 (1958). Tomado de C. A. 53, 7413b.
717. Penhos, J. C., Blaquier, J. A.; Toxicidad de fenetilbiguanida. *Rev. Soc. Arg. Biol.* 34, 21 (1958). Tomado de C. A. 53, 7413d.
718. Houssay, B. A., Penhos, J. C.; Acción hipoglucémica de - fenetilbiguanida. *Rev. Soc. Arg. Biol.* 34, 53 (1958). Tomado de C. A. 53, 7413f.
719. Butterfield, W. J. H., Fry, I. K., Holling, E.; Effects of

- insulin tolbutamide and phenethylbiguanide on peripheral glucose uptake in man. *Diabetes*, 7, 449 (1958). Tomado de *C. A.* 53, 7421e.
720. Matsuda, K. et al.; Beta-phenethylbiguanide in Diabetes Mellitus. *Naika Hokan*, 5, 667 (1958). Tomado de *C. A.* 53, 10524d.
721. Ashkar, E., Burrier, N. C., Cattaneo de Peralta, Ramos, M.; Farmacología de fenetilbiguanida. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 152, 1391 (1958). Tomado de *C. A.* 53, 13395c.
722. Forbath, N., Clarke, D. W.; The effect of phenethyl biguanide on the metabolism of isolated rat diaphragm. *Can. J. Biochem. and Physiol.* 37, 881 (1959). Tomado de *C. A.* 53, 15374e.
723. Skillman, T. G., Nruger, F. A., Hamwi, G. J. : Metabolic and endocrine studies with phenethylbiguanide (DBI). *Diabetes*, 8, 274 (1959). Tomado de *C. A.* 53, 17285h.
724. Clarke, D. W., Forbath, N.; Algunos estudios sobre el modo de acción de fenetilbiguanida. *Metab., Clin. Exp.* 8, 553 (1959). Tomado de *C. A.* 53, 22511h.
725. Tranquada, R. F., Keelman, C. R., Brown, J.; Pruebas clínicas con fenetilbiguanida en pacientes seleccionados. *Am. J. Med. Sci.* 238, 187 (1959). Tomado de *C. A.* 54, 3724c.
726. Danowski, T. S., Mateer, F. M.; Ausencia de hipoglucemia e hipofosfatemia seguida de dosis inicial de fenetilbiguanida. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 102, 639 (1959). Tomado de *C. A.* 54, 4890a.
727. Uematsu, T.; Interconversión de hexosas en Diabetes Mellitus. II. Influencia de varios tipos de tratamiento sobre el metabolismo de fructosa y galactosa en Diabetes. *Nippon - Naibumpi Gakkai Zasshi*, 35, 393 (1959). Tomado de *C. A.* 7865a.
728. Bolinger, R. E., Mckee, W. P. Davis, J. W.; Efectos comparativos de DBI e insulina en la utilización de glucosa por diagrafma de rata. *Metab., Clin. Exp.* 9, 30 (1960). Tomado de *C. A.* 54, 10150i.

729. Ungar, G., Psychoyos, S., Hall, H. A.; Action of phenethylbiguanida, a hypoglycemic agent on tricarboxylic acid cycle. *Metab., Clin. Exp.* 9, 36 (1960). Tomado de C. A. 54, 10151b.
730. Lazarus, S. S., Bradshaw, M., Wolk, B. W.; Nefrosis tóxica en conejos causada por una biguanida, fenformina. *Diabetes*, 9, 118 (1960). Tomado de C. A. 54, 13430f.
731. Walker, R. S.; 1-phenethylbiguanide. *Proc. Roy. Soc. Med.* 53, 602 (1960). Tomado de C. A. 54, 25313b.
732. Walker, R. S.; 1phenethylbiguanide in Diabetes Mellitus. *Proc. Roy. Soc. Med.* 53, 603 (1960). Tomado de C. A. 54, 25313d,
733. Bose, A. N., Paul, S. P., Basu, V. P.; Efecto de fenetilbiguanida en la hiperglucemia por adrenalina. *Sci. and Culture (Calcutta)*, 26, 86 (1960). Tomado de C. A. 55, 1908c.
734. Gots, Y., Lukens, D. W.; Efectos de tolbutamida, mesoxalato y fenformina in vitro en la liberación de nitrógeno por cortes de hígado de rata. *Diabetes*, 10, 52 (1961). Tomado de C. A. 55, 8652i.
735. Stewart, W. K., Constable, L. W.; Respuesta diruética de hygroton, mersanil y aldactona. *Lancet*, 1961-I 523. Tomado de C. A. 55, 12656e.
736. Birón, L., Banyasz, T., Kovács, M. B., Bajer, M.; Acción de fenetilbiguanida en la reabsorción de glucosa. *Klin. Wochsch.* 39, 760 (1961). Tomado de C. A. 22592b.
737. Suzuki, A., Inoue, M., Sukanuma, S., Ohara, T.; Farmacología de N'-fenetil formamidinilimino urea, especialmente referida a su acción con glucosa sanguínea. *Kobe Ika Daigaku Kiyo*, 13, 658 (1958). Tomado de C. A. 56, 4055g.
738. V. Brand, V.; Acción de fenetilbiguanida en el metabolismo graso en hígado. *Arzneim-Forseh.* 11, 739 (1961). Tomado de C. A. 56, 5353h.
739. Biró, L., Banyasc, T., Kovacs, M. B., Bajor, M.; Acción de 1-fenetilbiguanida en la absorción de glucosa. *Klin. Wochsch.* 39, 760-2 (1961). Tomado de C. A. 56, 5363f.

740. Soeling, H. D., Andren-Kern, F., Werchau, H., Creutzfeldt, W.; Acción de la combinación de N' fenetilbiguanida (DBI, W32) con insulina y tolbutamida (D 860) en el metabolismo de cobayos. *Klin. Wochsch.* 39, 1080 (1961). Tomado de C. A. 56, 5363h.
741. Balasse, E.; Conrad, V.; Acción de la fenetilbiguanida en la glucosa sanguínea en ayunas y asimilación de carbohidratos en ratas normales. *Rev. Franc. Etudes. Clin. et Biol.* 7, 803 (1961). Tomado de C. A. 56, 6621i.
742. Ditschuneit, H., Pfeiffer, E. F., Rossenbek, H. G., Blay, E., Schoeffling, K.; La acción in vitro de antidiabéticos y hormonas metabólicas en la oxidación y consumo de glucosa por el tejido de epididimo de rata en comparación con insulina. *Symposium Deut. Ges. Endokrinol. (Hamburg)*, 7, - 194 (1960) (Pub. 1961). Tomado de C. A. 56, 7918i.
743. Soeling, H., Creutzfeldt, W.; Investigación animal sobre la farmacología y mecanismo de acción de N' beta fenetilbiguanida y N'-butilbiguanida. *Intern. Biguanid-Symp., Aachen*, 1960, 17-33. Tomado de C. A. 56, 12262i.
744. Georgii, A.; Experimentos en animales sobre la toxicidad orgánica con biguanidas. *Intern. Biguanid Symp., Aachen*, 1960, 44-8. Tomado de C. A. 56, 12263c.
745. Optiz, K.; Disminución de la acción hipoglucémica de sustancias antidiabéticas por reserpina. *Klin. Wochsch.* 40, - 56 (1962). Tomado de C. A. 56, 12265g.
746. Otto, H.; Investigación de fenetilbiguanida en humanos metabólicamente sanos. *Intern. Biguanid-Symp., Aachen*, 1960, 97. Tomado de C. A. 56, 12279d.
747. Michel, W.; Pruebas agudas con biguanidas en pacientes sanos y diabéticos. Reporte preliminar. *Intern Biguanid-Symp., Aachen*, 1960, 111. Tomado de C. A. 56, 12279f.
748. Proske, G., Osterloh, G., Beckmann, R., Lagler, F., Michael, G., Miceckter, H.; Hypoglycemic biguanides. *Arzneim-Forsch*, 12, 314 (1962). Tomado de C. A. 57, 2808f.
749. Palmas, S., Rimini, P.; Glucoproteína sérica y fracciones

- protéicas en Diabetes tratadas con beta-fenetilbiguanida (DBI). Studi Sassaresi, Sezione I, 39, 239 (1961). Tomado de C. A. 57, 9184e.
750. Paul, S. P., Bose, A. N.; Investigación de agentes hipoglucémicos potentes. II. Mecanismo de acción de agentes sintéticos hipoglucémicos (biguanidas). Indian J. Physiol. Pharmacol. 6, 38 (1962). Tomado de C. A. 57, 13124e.
751. Ditschuneit, H., Lotz, W., Fritzache, W., Pfeiffer, E. F.; Antidiabetics biguanides. Congr. Federatin Intern Diabete, 4, Geneva, Swtz., 1961, 1, 740. Tomado de C. A. 57, T3131e.
752. Sterne, J.; Toxicidad de fenetildiguanida. Congr. Federation Intern. Diabete, 4, Geneva, Switz., 1961, 1, 712. Tomado de C. A. 57, 13153a.
753. Neuman, R. E., Tytell, A. A.; Estimulación de la glucólisis en cultivos de células KB por derivados de guanidina y otros compuestos que afectan la respiración. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 110, 622 (1962). Tomado de C. A. 57, 15613h.
754. Dialidowicz, J. E., Mc Donald, H. J.; Efecto de los agentes hipoglucémicos orales en la biosíntesis de colesterol. Naturwissenschaften, 49, 422 (1962). Tomado de C. A. 57, 15747h.
755. Falcone, A. B., Mas. L. R., Shrago, E., La acción de los compuestos de la biguanida y sulfonilurea en la hipoglucemia y en la fosforilación oxidativa. J. Biol. Chem. 237, 904 (1962). Tomado de C. A. 58, 842e.
756. McDonal, H. J., Dalidowitz, J. E.; Inhibición in vitro de la biosíntesis de colesterol de acetato-1-¹⁴-C y mevalonato-2-¹⁴ C por compuestos hipoglucémicos Bichemistry, 1, 1187- (1962). Tomado de C. A. 58, 3643d.
757. Santi, R.; Medicamentos con acción selectiva sobre la fosforilación oxidativa. Arch. Ital. Sci. Farmacol. 12, No. 1, 5 (1962). Tomado de C. A. 58, 7528e.
758. Kato, K.; Mecanismo de acción del agente hipoglucémico -

- oral, fenetilbiguanida. Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi, 38, 587 (1962). Tomado de C. A. 58, 11844f.
759. Longcope, C., Williams, R. H.; Fenetilbiguanida y la síntesis de triglicéridos. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 111, - 775 (1962). Tomado de C. A. 58, 11872h.
760. Peng, M T., Wang, S. C.; Mecanismo de la emesis inducida por fenformina en el mono. Arch. Intern. Pharmacodyn. 140, 695 (1962). Tomado de C. A. 58, 11878c.
761. Wieszoreck, W. D., Graupner, K., Cieplik, U.; Alteration of action of a combined application of chlorpromazine and biguanides. Med. Exp. 8(4-6), 237 (1963). Tomado de C. - A. 60, 2226a.
762. Paul, S. P., Bose, A. N., Basu, V. P.: Investigación de la potencia de agentes hipoglucémicos. Mecanismo de acción con referencia especial a biguanidas. Indian. J. Exp. Biol. 1(2), 76 (1963). Tomado de C. A. 60, 11251a.
763. Soling, H. D., Werchan, H.; Creutzfeldt, W.; Metabolic action of blood sugar-lowering biguanides in various species. Arch. Exptl. Pathol. Pharmacol. 244, 290 (1963). Tomado de C. A. 59, 1006d.
764. Grodsky, G. M., Karam, J. H., Pavlatos, F.; Forsham, - P.: Reduction by phenformin of excessive insulin levels after glucose loading in obese and diabetics subjects. Metab., Clin. Exptl. 12, 270 (1963). Tomado de C. A. 59, 6681f.
765. Butolini, F., Di Marco, G., Rabitti, G., Ventena, E., Ferrari, C., Morini, C., Lucchi, R., Mucci, A.; Consideraciones terapéuticas de varios efectos miocárdicos coronarios en el tratamiento de Diabetes de adulto cuya enfermedad es reciente con medicamentos hipoglucémicos, a corto y largo plazo. Minerva Med. 53, 3765 (1962). Tomado de C. A. 59, 6681h.
766. Müller, D., Guethert, H., Bezold, H.; Influencia de fenetilbiguanida (DBI) en el cinc de los islotes de Langerhans., Zentr. Allgem. Pathol. Anat. 104, 124 (1963). Tomado de C. A. 59, 12067g.

767. Paul, S. P., Bose, A. N.; Investigación de la potencia de - agentes hipoglucémicos. IV. Efectos de la biguanidas e insulina en la utilización de glucosa y contenido de glucógeno en diafragma aislado de rata. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 7(1), 55 (1963). Tomado de C. A. 59, 15784h.;
768. Akamatsu, Y.; La influencia de los medicamentos antidiabéticos orales en el metabolismo de carbohidratos. *Nippon Naibumpi Gakkai Zasshi*, 39, 371 (1963). Tomado de C. A. - 61, 3586e.
769. Wick, A. N., Faymon, J. L., Stewart, C. J.; Productos de degradación de la beta-fenetilbiguanida. *Proc. Intern. Pharmacol. Meeting, 1st Stockhol, 1961*, 1, 185 (Pub. 1962). - Tomado de C. A. 61, 6215c.
770. Gumter Schaefer,; Sitio específico de no unión e inhibición de transferencia de energía por biguanidas. *Biochim. Biophys. Acta*, 93(2), 279 (1964). Tomado de C. A. 62, 950a.
771. Penchev, I., Andrew, D.; El efecto de los derivados de la - sulfonilurea y biguanida en el metabolismo de carbohidratos en diabéticos. *Compt. Rend. Acad. Bulgare Sci.* 17(10), 973 (1964). Tomado de C. A. 62, 5783h.
772. Dettwyler, W., Butterfield, W. J. H.; Mechanism of action of the phenethylbigunide. *Diabetes*, 12(7), 229, 231, 233, - 235-7 (1964). Tomado de C. A. 62, 6973d.
773. Ditschuneit, H., Hoff, F.; Mecanismo de acción de los derivados de la guanidina en la baja de glucosa sanguínea. *New Istanbul Contrib. Clin. Sci.* 7(1/2), 106 (1964). Tomado de C. A. 7007e.
774. Lounsasmaa, M., Rumneberg, Lars., Interacción entre los derivados de fluorobutirofenona y agentes bloqueantes de la transferencia de energía en mitocondria. *Ann. Med. Exptl. Biol. Fenniae (Helsinki)*, 42(4) 168 (1964). Tomado de C. A. 12326e.
775. Mohnike, G.; Aplicaciones clínicas y efectos de los derivados de las guanidinas en Diabetes Mellitus. *Deut. Gesundheitsw*, 19(47), 2180 (1964). Tomado de C. A. 62, 12345g.

776. Dalidiwics, J. E., McDonald, H. J.; Sitio de acción de la inhibición in vitro de la biosíntesis de colesterol por tolbutamida y fenetilbiguanida. *Biochemistry*, 4(6) 1138 (1965). Tomado de C. A. 63, 3486e.
777. De Roeth, Jr., A.; Metabolismo de la retina de rata alaxánico-diabética. *Trans, Am. Ophthalmol. Soc.* 61, 429 (1963). Tomado de C. A. 63, 4795h.
778. Wilansky, D. L., Hahn, I., Schucher, R.; El efecto de la fenformina en "prediabetes". *Metab., Clin. Exptl.* 14, (7), 793 (1965), Tomado de C. A. 63, 8940b
779. Guillory, R. J., Slater, E. C.; La acción de las guanidinas sustituidas en la respiración mitocondrial y en la reacción de intercambio ADP - ATP. *Biochim. Biophys. Acta*, 105 (2), 221 (1965). Tomado de C. A. 63, 11891h
780. Rikimam, M., Nishikawa, T., Shimizu, Y., Ishida, N. Kat sube, J., Kadota, T., Saijo, S.; Relation between culture cytotoxicity and acute toxicity in mice of biguanide derivates. *J. Antibiotics (Tokyo)*, Ser. A. 18, (4), 196 (1965). Tomado de C. A. 63, 13916d.
781. Patrick, S. J.; Efectos de fenformina e hipoglicina en la gluconeogénesis de tejido de rata. *Can.J. Biochem.* 44, (1), 27 (1966). Tomado de C. A. 64, 10247g.
782. Wasilewska, A.; Efectos de ciertos agentes hipoglucémicos sobre el nivel de ácido pirúvico en suero. *Polski Tygod. Lekar.* 20, (27), 1013 (1965). Tomado de C. A. 64, 16511b.
783. Debry, G., Chenier, P. M., Lament, J.; Disturbios del metabolismo de ácido láctico en Diabetes Mellitus. *Pathol. Biol. Semaine Hosp.* 14, (1-2), 13 (1966). Tomado de C. A. 64, 18179g.
784. Searle, G. L., Schilling, S., Porte, D., Barbaccia, J., De Grazia, J., Cavalieri, R. R.; Cinética de la glucosa corporal en humanos no diabéticos despues de fenformina. *Diabetes*, 15, (3), 173 (1966). Tomado de C. A. 64, 18278f.
785. Kinalska, I., Stasikiewscz, J.; Efectos de ciertos hipoglucémicos en la cinética de ion potasio en suero y eritrocitos -

- en sujetos normales y diabéticos . Polski Tygod. Lekar. 20 (27), 1008 (1965) , Tomado de C . A. 64 , 18282e.
- 786.^x Goodman, J. I. ; El papel de la fenformina como un adyuvante en la terapia antidiabética. Metab., Clin. Exptl. 14 , (11), 1153 (1965). Tomado de C. A. 64 , 1239d.
787. Krahl, M. E. ; Efectos insulinoimíméticos y anti - insulínicos de agentes quelantes en tejido adiposo. Federation Proc. 25 (3) , 832 (1966). Tomado de C. A. 65 , 4459c.
- 788 Czyzyk, A. , Lawechi, J. ; Efecto de la fenetilbiguanida en la respuesta a insulina, tolbutamida y glucosa en Diabetes -- Mellitus. Diabetologia, 2 , (1) , 62 (1966). Tomado de C. - A. 65 , 17578f.
789. Schwartz, M. F. , Mirsky, S. , Schaeffer, L. E. ; The effect on phenformin hydrochloride on serum cholesterol and triglyceride levels of the stable diabetic. Metab., Clin. Exp. 15 - (9) , 808 (1966). Tomado de C. A. 65 , 17581c.
790. Roginsky, M. S. , Barnet, J. ; Estudio doble ciego de fenformina en el control de peso de obesos no diabéticos. J. Clin. nutr. 19 (4) , 223 (1966). Tomado de C. A. 65 , 20723h.
791. Navarrete, V. N. , Torres, I. H. , Castelazo Ayala, L. , Alger, C. R. , Flores, H. V. ; Modificación a la respuesta de la tolerancia a la glucosa - triamcinolona por el tratamiento con medicamentos hipoglucémicos. Diabetes, 15 , (10) , - 726 (1966) . Tomado de C. A. 65 , 20726f.
792. Wilansky, D. L. , Hahn, I. ; Modificación de Diabetes latente por la administración a corto plazo de fenformina. Metab., Clin. Exp. 16 (3) 199 (1967) .
793. Abramson, E. A. , Arky, R. A. ; Tratamiento de diabéticos obesos. Un estudio comparativo de placebo, sulfonilurea y fenformina. Metab., Clin. Exp. 16 (3) , 204 (1967) .
794. Goncalves Pereira, V. , Wajchenberg, B. L. , Shanaider, J. ; Mechanism of action of phenethylbiguanide in normal subjects. Diabetes, 16 (5) 302 (1967) . Tomado de C. A. 67 , 10277t.

795. Hocking, E. D., Chackrabarti, R., Evans, J., Fearnley G. R.; Efecto de las biguanidas y atromid en la fibrinolisis. J. Atheroscler. Res. 7 (2), 121 (1967) . Tomado de C. A. 67 , 1029lt.
796. Soeling, H. D., Zahnten, R., Boetheher, M., Willns, B.; - Efectos del DBI en el metabolismo de células grasas aisladas Diabetologia, 3 (4) , 377 (1967) . Tomado de C. A. 67 , -- 115528d.
797. Fearnley, G. R., Chakrabarti, T., Hockinga, E. D., Evans, J. F.; Efectos fibrinolíticos de las biguanidas mas etilestre nol en la enfermedad vascular oclusiva. Lancet, 1967 - II - (7524), 1008. Tomado de C. A. 68 , 1943a.
798. Chakrabarti, R., Fearnley, G. R., Evans, J. F.; Reduc - tion of platelet stickiness by phenformin plus ethylstrenol . Lancet 1967 - II (7524) ., 1012 . Tomado de C. A. 68, 1944h
799. Humana , V. , Anantnrayan, K. G., Panse, M. V.: Estudios farmacológicos de sulfonilureas hipoglucémicas. Indian J.. Med. Res. 55 , (10) , 1084 (1967) . Tomado de C. A. 68 , 11533f.
800. Pereira, J. N. , Jangaard, N. O., Pinzon, E. R.; Algunos efectos metabólicos de la fenformina en el tejido adiposo de rata. Diabetes, 16 (12) , 869 (1967). Tomado de C. A. 68 , 28323k.
801. Jangaard, No. , Pereira, J, N. Pinzon, E. R.; Metabolic --- effects of the biguanides and possible mechanism of acción. Diabetes, 17 (2) , 96 (1967). Tomado de C. A. 68 , - - - 67528a.
802. Fratino, P., Maggi, G., Rodari, T.; Mecanismo de acción de la fenetilbiguanida (PEBG). I . Efectos de variadas dosis oral , intravenosa e intraportal en conejos. Boll. Soc. Ital. Biol . Sper, 43 , (24) , 1878 (1967) . Tomado de C. A. 68 , 94362y.
803. Fratino, P., Maggi, G., Rodari, T.; Mecanismo de acción de la fenetilbiguanida (PEBG) . II . Efectos sobre la gluco genolisis hepática espontánea y la inducida por glucagon in vitro. Boo. Soc. Ital. Biol. Sper. 43 (12) , 1881 (1967) . -

Tomado de C. A. 68, 94363z.

804. Frantino, P., Maggi, G., Rodari, T.; Mecanismo de acción de la fenetilbiguanida (PEBG) . III . Efectos sobre la hipergucemia de glucagon in vivo. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 43, (24), 1883(1967) . Tomado de C. A. 68, 94364a.
805. Frantino, P., Maggi, G., Rodari, T.; Mecanismo de acción de la fenetilbiaguanida (PEBG) . V . Administración a conejos hiperglucémicos durante la perfusión continua con glucosa . Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 43 (24) , 1889 (1967) . Tomado de C. A. 68 94365b.
806. Frantino , P. , Maggi, G. , Rodari, T. ; Mecanismo de acción de la fenetilbiguanida (PEBG) . IV. Efecto sobre la hiperglucemia por adrenalina en animales normales . Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 43 (24) . 1886 (1967) . Tomado de C. A. 68, 94489v.
807. Frantino, P., Maggi, G., Rodari, T.; Mecanismo de acción de la fenetilbiaguanida (PEBG) . VI . Efecto de varias dosis en el azúcar sanguíneo despues de una descarga de glucosa oral en animales normales. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 44 (2) , 85 (1968) . Tomado de C. A. 68 , 113225z.
808. Maggi, G., Rodari, T., Frantino, P.; Mecanismo de acción de la fenetilbiguanida (PEBG) . VII . Efectos en la glucosa sanguínea despues de dar glucosa intravenosa. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 44 (2) , 87 (1968) . Tomado de C. A. 68, 113226a.
809. Maggi, G., Rodari, T., Frantino, P.; Mecanismo de acción de la fenetilbiguanida (PEBG) . VIII . Efectos en al glucemia durante la administración intravenosa de galactosa. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 44 (3) , 148 (1968) . Tomado de C. A. 68, 113228c.
810. Maggi, G., Rodari, T., Frantino, P.; Mecanismo de acción de la fenetilbiguanida (PEBG) . IX . Efectos en la glucemia durante la administración intravenosa de fructosa. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 44 (3) , 150 (1968) . Tomado de C. A. 68, 113229d.
811. Maggi, G., Rodari, T., Frantino, P.; Mecanismo de acción

- de la fenetilbiguanida . X. Efectos en la glucemia despues de varias dosis de glucosaoral. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 44 (3) , 153 (1968). Tomado de C. A. 68, 113230x.
812. Maggi, G., Rodari, T., Frantino, P.; Mecanismo de acción de la fenetilbiguanida. XI. Efecto en la glucolisis y glucogenesis en animales normales. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper. 44, (3) , 155 (1968) . Tomado de C. A. 68, 113231y.
813. Sandler, R., Vinnick, L., Freinkel, N.; Interrelación entre etanol y fenformina en la gluconeogénesis in vitro .Life Sci. (Oxford) , 7 (10) , 459 (1968) . Tomado de C. A. 69, 17815s.
814. Roberts, Ph. S., Burkat, R. K.: El efecto de la biguanida - en la reacción de trombina y en el estado inicial de tiempo de protombina de plasma humano normal . Ann. N. Y. Acad Sci. 148 (3) , 714 (1968). Tomado de C. A. 69, 50687z
815. Altschuld, R. A., Kruger, F. A.; Inhibition of hepatic gluconeogenesis in guinea - pig by phenformin . Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (3) , 612 (1968). Tomado de C. A. 69, 50668u.
816. Stone, D. B., Brown, J. D.; Efectos in vitro de fenformina; observación usando células grasas aisladas . Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (3) , 623 (1968) . Tomado de C. A. 69 , 50686y.
817. Waxler, S. H., Leef, M. R.; Pérdida de peso inducida por fenformina en ratones obesos. Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (3) , 647 (1968). Tomado de C. A. 69, 50749w.
818. Miller, M., Woodaward, Jr., H., Ruggles, T. M., Levietes, M. H., Treister, M.; Efecto de la fenformina en la elevación de ácido láctico sanguíneo producida por hipoxia- en ratas normales y diabéticas. Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (3) , 662 (1968) . Tomado de C. A. 69 , 50750q.
819. Powell, R. L., Buckley, J. P.; Prophylaxis of oxygen deprivation in rats at simulated high altitude. Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (3) , 671 (1968). Tomado de C. A. 69, 50751r.
820. Berger, Sh., Downey, J. L., Traisman H. S.; Efecto de la

- fenformina en la prueba de tolerancia a la glucosa-cortisona. Ann. N. Y. Acad. Sci. 148(3), 859 (1968). Tomado de C. A. 69, 50899v.
821. Dempsey, M. E.; Inhibition of lipid biosynthesis. Ann. N. Y. Acad. 148 (3), 631 (1968). Tomado de C. A. 69, 50903s.
822. Mirsky, S.; Influence of hypoglycemic therapy on blood -- lipids and body weight in Diabetes Mellitus. Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (3), 937 (1968). Tomado de C. A. 69, 58177d.
823. Ramachander, G., Finkelman, F., Li, H., Glassman, J., M., Sadow, H. S.; Lactic acid tolerance in phenformin -- treated animals. Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (3), 653 -- (1968). Tomado de C. A. 69, 58225t.
824. Alterman, S. L., López - Gómez, A. A.; Phenformin effect on body weight, lipids and glucose regulation. Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (3), 884 (1968). Tomado de C. A. 69, ---- 58330y
825. Arky, R. A., Abramson E. A.; Respuesta de la insulina a la glucosa en presencia de hipoglucemiantes orales. Ann. - N. Y. Acad. Sci. 148 (3), 768 (1968). Tomado de C. A. - 69, 65696a.
826. Hall, H., Ramachander, G., Glassman, J. M.; Distribu-- ción tisular y excreción de fenformina en animales norma-- les y diabéticos. Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (3), 601. -- (1968). Tomado de C. A. 69, 65872e.
827. Back, N., Wilkens, H., Barlow., Czarnecki, J.; Estudios - fibrinolíticos con derivados de biguanidas. Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (3), 691 (1968), Tomado de C. A. 69, 65969s
828. Tzagournis, M., Seidensticker, J. F., Hamwi, G. J.; Meta-- bolic abnormalities in premature coronary disease; -- effect of therapy. Ann. N. Y. Acad. Sci. 148 (3), 945 -- (1968). Tomado de C. A. 69, 75 13 lb.
829. Fearnley, G. R.; Phenformin as fibrinolytic drug. Postgrad Med. J. (London), 44 (512), 468 (1968). Tomado de C. A. 69, 75543n.

830. Butterfield, W. J. K.; The effects of phenformin on peripheral utilization and insulin action in obesity and Diabetes Mellitus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 148(3) 724 (1968). Tomado de C. A. 69, 66064e.
831. Searle, G. L., Cavalieri, R. R.; Glucose Kinetics before and after phenformin in the human subjects. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 148(3), 734 (1968). Tomado de C. A. 69, 66064f.
832. Kreisberg, R. A.; Kinetics of glucose utilization in obesity; the effect of phenformin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 148(3), 743 (1968). Tomado de C. A. 69, 66066g.
833. Boshell, B. R., Roddman, R. F., McAdams, G. L.; Effects of phenformin on insulin reserve and release. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 148(3), 756 (1968). Tomado de C. A. 69, 66067h.
834. McIntyre, D. R., Johnson, J. A., Fusaro, R. M.; Cutaneous extracellular glucose kinetics in acne patients receiving phenformin. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 148(3), 833 (1968). Tomado de C. A. 69, 66068j.
835. Fearnley, G. R., Chakrabarti, R., Hocking, E. D., Evans, J.; Fibrinolytic effect of biguanides. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 148(3), 840 (1968). Tomado de C. A. 69, 66069k.
836. Gershberg, H., Javier, Z., Hulse, M., Hecht, A.; Influence of hypoglycemic agents on blood lipids and body weight in ketoacidosis-resistant diabetics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 148(3), 914 (1968). Tomado de C. A. 69, 66070d.
837. Kreisberg, R. A.; Glucose metabolism in normal and obese subjects. *Diabetes*, 17(8), 481 (1968). Tomado de C. A. 69; 66072f.
838. Czysyk, A.; Tawacki, J., Sadowski, J., Ponikowska, I. Szeze-panik, Z.; Effect of biguanides on intestinal absorption of glucose. *Diabetes*, 17(8), 492 (1968). Tomado de C. A. 69, 66073g.
839. Burnstein, J., Jakobson, T., Lindell, K. A.; Nikiforow, R. E.; The effect of phenformin hydrochloride on serum cholesterol, triglycerides, and body weight on non diabetes hypercholesteremic subjects. *Ann. Med. Intern. Fenn.* 57, (1) 15

- (1968), Tomado de C. A. 69, 85344n.
840. Butterfield, W. J. H., Whichelow, M. J.; Effect of diet, sulfonylureas, and phenformin on peripheral glucose uptake in Diabetes and obesity. *Lancet* 1968 -II, 785. Tomado de C. A. 69, 105023n.
841. Davidof, F.; Inhibición por fenformina de la respiración mitocondrial en cuyes y tejido de rata. *J. Clin. Invest.* 47, (10), 2331 (1968). Tomado de C. A. 70, 2080 b.
842. Rooth, G., Tibbling, G.; Acidos grasos libres, glicerol y acetona alveolar en mujeres obesas durante el tratamiento con fenformina. *Acta Med. Scand.* 184, 263 (1968). Tomado de C. A. 70, 27534j.
843. Bergmann, F., Gutman, Y., Zarachia, A.; Effect of anti hyperglycemic biguanides, implanted into hypothalamus, on the water consumption of rats. *Clin. Sci.* 35 (3). 565 (1968). Tomado de C. A. 70, 86019t.
844. Searle, G. L., Cavalieri, R. R.; Effect of phenformin in nondiabetic humans. Estimation of glucose turnover rate and cori cycle activity. *Metab., Clin. Exp.* 18 (2), 148 (1969). Tomado de C. A. 70, 113806f.
845. Stowers, J. M., Bewsher, P. D.; Mechanism of weight reduction by phenformin. *Post grad. Med. J. Suppl.* 1968 (Pub. 1969), 13. Tomado de C. A. 71, 59555d.
846. Whichelow, M. J., Butterfield, W. J. H.; Estudios in vivo de la acción hipoglucémica de la fenformina en hombres. *Postgrad. Med. J., Suppl.* 1968, (Pub. 1969), 24. Tomado de C. A. 71, 59556e.
847. Boshell, B. R., McAdams, G. L., Chandalia, H. B., Radam, R. F.; La fenformina y la secreción insulínica. *Post grad. Med. J., Suppl.* 1968 (Pub. 1969), 38. Tomado de C. A. 71, 59557f.
848. Katecou, F., Rous, S., Faverger, ; Efecto de la cloropropamida y la fenformina en la lipogenesis. *Med. Exp.*, 19 (I), I (1969). Tomado de C. A. 71, 69212d.

849. Blickens, D. A., Riggi, S. J.; Efectos del cloruro de I - metil - 4 - (3metil - 5 - isoxazolil) piridino y fenformina en el metabolismo de carbohidratos y lípidos del ratón. *Diabetes*, 18 (9) . 612 (1969). Tomado de C. A. 71, 100160m.
850. Maduri, D., Polito, R.; Variations in blood lipid levels in the diabetic during tratment with chlorpropamide and I - phenethylbiguanide. *Minerva Med.* 60 (49), 2439 (1969). Tomado de C. A. 71, 100328x.
851. Oliva, P. B.; La fenformina y acidosis láctica. *Med. Ann. - Dist. Columbia*, 38 (10) , 548 (1969). Tomado de C. A. 72, 29946k.
852. Boyns, A. R., Peace, N., Mahler, R. F.; Insulina en bilis. Efectos de monosacáridos y agentes hipoglucemiantes. *Diabetologia*, 5 (5), 304 (1969). Tomado de C. A. 72, ---28540m.
853. Previato , G., Barburi, T., Guarnieri, G. F., Palmari, V., Di Luzio, V., Campanacci, L.; Effect of the tolerance to oral glucose loading in chronic uremia. *Boll. Soc. Ital Biol Sper.* 45 (I) , 87 (1969) . Tomado de C. A. 72, 2087u.
854. Butterfield, W. J. H.; Acción de biguanida sobre el tejido - periféricos. *Int. Biguanid Symp.*, 2nd., 1967 , (Pub. 1968), 33. Edited by Oberdiesse, Karl. Georg Thieme Verlag. -- Stuttgart, Germany. Tomado de C. A. 72, 2098y.
855. Wilansky, D. L.; Influencia de biguanidas en la prediabetes. *Int. Biguanid Symp.*, 2nd., 1967 , (Pub. 1968) , 119 . Tomado de C. A. 72, 2103w.
856. Brown, J. D., Stone, D. B., Steele, A. A.; Mecanismo de acción de agentes lipolíticos ; comparación de los efectos de la insulina, tolbutamida y fenformina en la lipólisis inducida por AMP cíclico dibutirílico mas teofilina. *Metab., - Clin. Exp.* 18 (II) , 926 (1969) . Tomado de C. A. 72 , - III 66w.
857. previato, G., Barburi, T., Guarnieri, G. F., Di Luzio, V., Podovan, D.; Phentylbiguanide in the treatment of Diabetes Mellitus. Effects on body weight, blood cholesterol, and --

- lactic acids levels, and fibrinolysis . Clin. Ter. 50 (1) , - 27 (1969) . Tomado de C. A. 72, 11303p.
858. Zahlten, P., Willns, B., Soeling, H. D.; Biguanide effect - on fatty tissues. Int. Biguanid Symp.; 2nd., 1967 (Pub. 19-68), 55 . Edited by Oberdiesse, Karl, Georg Thieme -- Verlang. Stuttgart, Ger. Tomado de C. A. 72 , 11232q.
859. Dempsey, M. E.; Efecto de los agentes hipoglucemiantes - en la biosíntesis de colesterol. Advan. Exp. Med. Biol. 4 , 511 (1969). Tomado de C. A. 72, 20232s.
860. Guarnieri, G. F., Previato, G., Barberi, T., Di Luzio, - V., Faccini, L.; Cambios en los niveles de lactato y piru- vato en sangre y relación lactato /piruvato en pacientes con Diabetes tratadas con fenetilbiguanida. Arzneim - Forsch.- 19 (12) , 2007 (1969). Tomado de C. A. 72 , 53632a .
861. Hollobaugh, S. L., Ras, M. B., Kruger, F. A.; Lugar y -- mecanismo de acción de fenformina. Evidencia para valo - rar los efectos " no periféricos " de fenformina en el me- tabolismo de glucosa en personas normales . Diabetes, 19 - (1) , 45 (1970) . Tomado de C. A. 72 , 53640b.
862. Kruger, F. A., Altschuld, R. A., Hollobaugh, S. A., Jewet, B; Inhibición por fenformina en el transporte de glucosa en intestino de rata. Diabetes, 19 (1) , 50 (1970) . Tomado de- C. A. 72, 53641c.
863. Malathi, K., Kurup, P. A.; Efectos de la insulina y algunos agentes hipoglucémicos orales in vitro sobre la síntesis de glucosamina en hígado de rata. Indian J. Biochem. 6 (4), - 231 (1969). Tomado de C. A. 72 , 65020n.
864. Kreisberg, R. A., Pennington, L. F., Boshell, B. R.; Lac- tate turnover and gluconeogenesis in obesity. Effect of -- phenformin. Diabetes, 19 (1) , 69 (1970) . Tomado de C. A. 72 , 65269a.
865. Buttaro, S. D., Silvestri, D., Turchetti, A.; Indication -- and method experence with sulfonylurea (chlopropamide)- plus phenethylbiguanide (DBI) in 400 cases of Diabetes. -- Gazz. Med. Ital. 128 ; (9) , 502 (1969) . Tomado de C. A. 72 , 119982y.

866. Stone, D. B., Brown, J. D.; Antilipolytic effect of sulfonylurea drugs. *Progr. Biochem. Pharmacol.* 3, 287 (1967). - Tomado de C. A. 72, 120013q.
867. Ohixhi, I., Shioya, A.; Actividad de beta - glucuronidasa - sérica seguida de la administración de varios azúcares y antidiabéticos en conejos. *Jap. J. Pharmacol.* 20 (1), 44 - (1970). Tomado de C. A. 73, 2426z.
868. Gregoire, J., Lestradet, H.; Asociación de fonformina en la terapia con insulina en el tratamiento de Diabetes. *Journees Annu. Diabetol. Hotel - Dien*, 10th, 1969; 427. Tomado de C. A. 73, 54545g.
869. Maruie, G., Agid, R.; Prevención por biguanidas anti diabéticas en la metamorfosis grasa hepática inducida en conejos - por dieta alta en grasas. *C. R. Soc. Biol.* 163(12), 2746 - (1969). Tomado de C. A. 73, 86253b.
870. Chan, S. S., Fain, J. N.; Acción de antiunión de sulfonilureas en las células grasas. *Mol. Pharmacol.* 6(5), 513 - (1970). Tomado de C. A. 73, 97097e.
871. D'Onofrio, F., Torella, R, Sgambato, S.; Efectos de fenetil biguanida en la asimilación de glucosa por diafragma asilado de rata. *Rass. Med. Sper.* 16(1), 32 (1969). Tomado de C. A. 73, 118817g.
872. Nelson, E., Knoedrel, E. L., Hamlin, W. E., Wagner, J. - G.; Influence of the absorption rate of tolbutamide on the rate decline on blood sugar levels in normals humans. *J. Pharm. Sci.* 51, 509 (1962). Tomado de C. A. 57, 7866f.
873. AMA Drugs Evaluation. American Medical Association. Chi - cago (1971).
874. Beringer, A., Kipka, K., Mosslacher, K., Moser, K., Wen - ger, R.; Zur beeinflussung des menschlichen Diabetes mit insulín, blutzuckersenkenden sulfonamiden sowie den biguaniden. *Wien. Med. Wsch.* 108, 639 (1958).
875. Bernier, G. M., Miller, M., Springate, C. S.; Lactic aci - dosis and phenformin hydrochloride. *J. Amer. Med. Ass.* - 184, 43 (1963).

876. Butterfield, W. J. H., Fry, I. K., Whichelow, M. J.: The hypoglycaemic action of phenformin. *Lancet*, 1961-II, 563.
877. Butterfield, W. J. H., Whichelow, M. J.; Effect of phenformin on glucose metabolism on peripheral tissues. *Diabetes*, 11, 281 (1962).
878. Craig, J. W., Miller, M., Woodward, H., Merik, E.; Influence of phenethylbiguanide on lactic, pyruvic and citric acids in diabetics patients. *Diabetes*, 9, 186 (1960).
879. Duncan, L. P. J., Clarke, B. F.; Pharmacology and mode of action of the hypoglycemic sulfonylureas and diguanides. *Ann. Rev. Pharmacol.* 5, 151 (1965).
880. Duncan, L. P. J.; The effect of biguanide-treatment on body-weight in diabetics and nondiabetics. *Postgrad. Med. J.*, Suppl. (May), p. 12 (1968).
881. Fajans, S. J., Moorhouse, J. A.; Dorenbos, H., Louis, L. H., Conn, J. W.; Metabolic effects of phenethylbiguanide in normal subjects and diabetics patients. *Diabetes*, 9, 194 (1960).
882. Faludi, G., Chayes, Z., Gerber, P.; Rational treatment of the obese diabetic. *Postgrad. Med.* 43, 92 (1968).
883. Gottlier, A., Duberstein, J., Geller, A.; Phenformin acidosis. *New Eng. J. Med.* 267, 806 (1962).
884. Hooper, B. M.; Diabetes Mellitus treated with phenformin. *Brit. J. Clin. Pract.* 21, 389 (1967).
885. Johnson, H. K., Waterhouse, C.; Relationship of alcohol and hyperlactatemia in diabetic subjects treated with phenformin. *Amer. J. Med.* 45, 98 (1968).
886. Kruger, F. A., Skillman, T. G., Grubbs, R. C., Danforth, N.; The mechanism of action of hypoglycemic guanidine derivatives. *Diabetes*, 9, 170 (1960).
887. Lachner, J., Lasagna, L.; Phenformin and lactic acidosis. *Clin. Pharmacol. Ther.* 7, 477 (1966).

888. Malins, J. M.: Clinical Diabetes Mellitus, 1st. Edition, 375 Eyre & Spottiswode, London. (1968).
889. Meinert, C. L., Schwartz, T. B.; T. B.; The relationship of treatment to weight in a randomised study of maturity-onset Diabetes. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 148, 875 (1968).
890. Meyer, F., Ipaktchi, M., Clauser, H.; Specific inhibition of gluconeogenesis by biguanides. *Nature (London)*, 213, - 213, 203 (1967).
891. Patel, D. P., Stowers, J. M.; Phenformin in weight reduction of obese diabetcs. *Lancet*, 1964-II, 282.
892. Sadow, H. S.; Mechanistic basis for the selection of hypoglycemic therapies. *Appl. Therap.* 4, 369 (1962).
893. Steiner, D. F., Williams, R. H.; Actions of phenethylbiguanide and related compounds. *Diabetes*, 8, 154 (1959).
894. Sterne, J.; The present state of knowledge on the mode of action of the antidiabetic diguanides. *Metab., Clin. Exp.* - 13, 791 (1964).
895. Tranquada, R., Kleeman, C., Brown, J.; The acute effects of DBI on human hepatic intermediary metabolism. *Clin. Res.* 7, 110 (1959).
896. Tranquada, R., Kleeman, C., Brown, J.; Some effects of phenethylbiguanide on human hepatic metabolism as measured by hepatic vein catheterisation. *Diabetes*, 9, 207 - (1960).
897. Tranquada, R. E., Bernstein, S., Margin, H. E.; Irreversible lactic acidosis associated with phenformin therapy. *J. Amer. Med.* 184, 159 (1963).
898. Baird, I. M.; *Postgrad. Med. J., Suppl.*, (May), p. 17 - (1968).
899. Beckmann, R.; The mechanism of action of the biguanides. *Germ. Med. Mth.* 2, 107 (1966).
900. Bloom, A.; The management of Diabetes and its complica-

- tions. Hosp. Med. 2, 766 (1968).
901. Schaffer, L. E.: Hyperlipidemia. Ann. N. Y. Acad. Sci. 148, 925 (1968).
902. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular - complications in patients with adult-onset Diabetes. I. Design, methods and base line results. University Group Diabetes Program. Diabetes, 19(Suppl 2), 747 (1970).
903. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular - complications in patients with adult-onset Diabetes. II. Mortality results. University Group Diabetes Program. Diabetes, 19(Suppl 2), 787 (1970).
904. Knatterud, G. L., Meinert, C. L., Klint, C. R., Osborne, R. H., Martin, D. B.: Effects of hypoglycemic agents on - vascular complications in patients with adult-onset Diabetes. IV. Preliminary report on phenformin results. J. - Amer. Med. Ass. 217(August 9), 777 (1971).
905. Constman, G. R.: Is the use of sulfonylurea derivatives in the treatment of Diabetes mellitus dangerous?. Diabetologia, 7, 237 (1971).
906. Seltzer, H. S.; A summary of criticisms of the findings and conclusions of the University Group Diabetes Program -- (UGDP). Diabetes, 21(9), 976 (1972).
907. Goldner, M. G., Knatterud, G. L., Prout, T. E.; Effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset Diabetes. III. Clinical implications. J. Amer. Med. Ass. 218(9), 1400 (1971).

A. M. D. G.