

ESTUDIO CLINICO CON BUTILBIGUANIDA EN DIABETICOS OBESOS

Dr. Alvaro Duque García *

RESUMEN

Se estudia una población de pacientes diabéticos obesos, ambulatorios, de la consulta externa del Hospital Universitario San José, de Bogotá, D.E., a quienes se les valora desde el punto de vista clínico y metabólico durante 2 meses, para luego someterlos a una dieta hipocalórica de 1.500 calorías/día, con aporte dietario de 150 gr de hidratos de carbono y a una terapia con butilbiguanida durante un período ininterrumpido de 6 meses. Paralelamente se fija como testigo un grupo de pacientes obesos no diabéticos a quienes se investiga con los mismos parámetros y se les practica curva de tolerancia a la glucosa, para luego iniciar dieta y terapia en la misma forma que los diabéticos obesos.

Se analiza el efecto de la biguanida en cuanto a regulación metabólica (hidratos de carbono y lípidos), el comportamiento del sobrepeso de los pacientes y la tolerancia a la droga.

Se concluye, finalmente, haciendo énfasis en la importancia del tratamiento con biguanidas en los pacientes diabéticos obesos y en los obesos no diabéticos, en la mayoría de los cuales se logra normalización de los parámetros analíticos, un mejor equilibrio metabólico y una significativa reducción del peso corporal.

INTRODUCCION

El objetivo del presente estudio fue hacer una evaluación clínica de las indicaciones de la Butilbiguanida** en el tratamiento de la Diabetes mellitus, en un intento por ratificar, ajustándonos a la idiosincrasia y a las características del paciente diabético en nuestro medio, las orientaciones terapéuticas que en los últimos años vienen siendo preconizadas por numerosos autores de otras latitudes (3, 19, 20, 23).

Es bien sabido en la actualidad, que las biguanidas tienen su indicación primordial en el tratamiento de la diabetes del paciente adulto y específicamente en aquellos pacientes cuya afección cursa con obesidad o sobrepeso notable.

El incremento del consumo periférico (intercambio y oxidación) y el descenso del umbral de utilización de la glucosa (2, 24) y de la glicemia cuando está anormalmente elevada (3, 24), así como el bloqueo o más probablemente el retraso de la absorción de la glucosa (4), la disminución de los niveles de insulina plasmática (11, 13) particularmente en diabéticos obesos y en obesos no diabéticos (20) y, finalmente, el reconocido efecto de las biguanidas sobre las diferentes vertientes del metabolismo lípido (4, 7) en el sentido de una inhibición de la lipogénesis y de un incremento de la lipólisis, valoran positivamente los resultados de numerosos autores quienes a su vez han señalado las orientaciones terapéuticas ya mencionadas.

* Endocrinólogo, ISS, Cúcuta, N. de S. Antiguamente, Profesor Asociado de Medicina, Colegio Mayor del Rosario, Bogotá, Colombia.

** Principio activo de Silubín Retard, Chemie Grünenthal GmbH, Stolberg/Rhld. Alemania Federal.

Para evaluar la efectividad terapéutica de la butilbiguanida se procedió a estudiar un grupo de pacientes diabéticos (diabetes de la edad adulta con obesidad o sobrepeso), cuyo diagnóstico correspondió a Diabetes mellitus manifiesta o descompensada y a Diabetes latente o asintomática. Partiendo del punto de vista de que la obesidad está estrechamente ligada a trastornos metabólicos (hidratos de carbono y lípidos, generalmente), se estudió paralelamente un segundo grupo conformado por obesos no diabéticos. En uno y otro grupo se estudió, en primer lugar, el grado de compensación metabólica y acto seguido la evolución de los trastornos metabólicos correspondientes (carbohidratos, lípidos) y el comportamiento de la obesidad y/o del sobrepeso de los pacientes.

MATERIAL

2.1. Procedencia: se incluyeron en el estudio pacientes ambulatorios de consulta externa de la Sección de Endocrinología del Hospital Universitario San José, Bogotá, D.E., durante 3 meses de sesiones de consulta ordinaria.

2.2. Se preseleccionó un universo de 120 pacientes al azar, de los cuales sólo 41 (33%) llenaron los requisitos mínimos exigidos en el protocolo para su inclusión en el estudio clínico. Los pacientes fueron examinados, controlados y observados clínicamente durante 2 meses, lapso en el cual se les sometió a los exámenes paraclínicos programados, para fijar diagnóstico y decidir conducta. Los diabéticos que estaban compensados bajo terapia con sulfonilúreas fueron sometidos exclusivamente a dieta de 1.500 calorías/día durante 8 días, cuando el estado clínico así lo permitió, y luego se inició el tratamiento con butilbiguanida; en los casos de terapia rígida, se substituyó la sulfonilúrea por butilbiguanida en un lapso de 3 días; un paciente insulino-dependiente recibió dosis progresivas de butilbiguanida y gradualmente dosis menores de insulina. Los obesos no diabéticos, al término del período de observación (2 meses), no habían recibido terapia con antidiabéticos y se les había permitido continuar con sus hábitos alimenticios propios.

2.3. Clasificación: los 41 pacientes, todos de sexo femenino y cuyas edades fluctuaron entre 24 y 70 años, con edad promedio de 47 años, fueron clasificados en 2 grupos: un primer grupo (grupo A) constituido por diabéticos obesos, subdividido a su vez en diabéticos manifiestos o descompensados (11 casos) y diabéticos asintomáticos o latentes (8 casos), para un total de 19 pacientes; un segundo grupo (grupo B), constituido por 22 pacientes obesos no diabéticos y considerando como grupo testigo, a quienes se les practicó intencionalmente curva de tolerancia a la glucosa (CTG), la cual fué normal en todos los casos.

MÉTODOS

3.1. Parámetros clínicos: según el protocolo, para la identificación de los pacientes se precisó sexo, edad, peso, talla, examen clínico general, valoración del grado de compensación metabólica y clasificación en porcentaje y grado de obesidad (grado J = 10 a 20%; grado JJ = 20 a 30%; grado JJJ = 30 a 40%; y grado JV = más del 40% de sobrepeso).

3.2. Parámetros analíticos: se hicieron las siguientes pruebas analíticas: glicemias pre y post-prandiales (2 horas); curva de tolerancia a la glucosa (Método Somogyi-Nelson), excepto en los casos de diabetes manifiesta; examen parcial de orina (glucosuria, cetonuria); colesterolemia y trigliceridemia.

3.3. Controles: se practicaron cada 8, 15 ó 30 días según el caso y la respuesta terapéutica. Se investigó cada vez: estado clínico general, comportamiento del peso, glicemia post-prandial (2 horas), glucosuria, cetonuria y tolerancia a la butilbiguanida; el colesterol y los triglicéridos se valoraron únicamente antes de iniciar el tratamiento y al final del último mes de la experiencia.

3.4. Tiempo de tratamiento: el tiempo de tratamiento previsto fué de 6 meses sin interrupción; sin embargo, en algunos pacientes la terapia se prolongó durante un período de 12 meses.

3.5. Tratamiento:

3.5.1. Tratamiento dietético: todos los pacientes fueron sometidos a una dieta de 1.500 calorías/día, con un aporte de 150 grs. de hidratos de carbono.

3.5.2. Tratamiento medicamentoso: se hizo exclusivamente con butilbiguanida (excepto en el caso de un paciente insulino-dependiente cuya evolución es comentada más adelante), la cual se administró en la siguiente forma: Diabéticos latentes:

(asintomáticos)

dosis inicial 200 a 400 mg/día
dosis máxima 300 a 400 mg/día
dosis final 200 a 300 mg/día

Diabéticos manifiestos:

(descompensados)

dosis inicial 100 a 600 mg/día
dosis máxima 300 a 800 mg/día
dosis final 200 a 500 mg/día

Obesos ni diabéticos:

dosis inicial 200 a 400 mg/día
dosis máxima 200 a 800 mg/día
dosis final 200 a 600 mg/día

Las grageas fueron administradas cada 12 horas (8 a.m. y 8 p.m.) inmediatamente después de las comidas, en 2 dosis iguales o, en su defecto, únicamente 1 gragea matinal para 100 mg/día o 2 grageas en la mañana y 1 en la noche para 300 mg/día.

RESULTADOS

El análisis de los resultados en función del grado de compensación clínica obtenido después de 6 meses ininterrumpidos de terapia con butilbiguanida, así como el comportamiento de los trastornos metabólicos hidrocarbonado y lípido, grado de obesidad (0 sobre peso), puede apreciarse en los cuadros No. 1 y No. 2. Una evaluación más discriminada de estos resultados, referida específicamente a los dos grupos de pacientes sometidos a tratamiento, arroja los siguientes resultados:

4.1. Metabolismo hidrocarbonado

4.1.1. En el grupo A, los diabéticos latentes o asintomáticos normalizaron sus cifras de glicemia post-prandial (2 horas) en un promedio de 30 días y durante el tiempo de tratamiento se mantuvieron

euglicémicos. La glucosuria y cetonuria permanecieron negativas durante el período de tratamiento. Un solo paciente (caso No. 11) presentó inicialmente glucosuria positiva y al cabo del primer mes de tratamiento se normalizó.

Los diabéticos manifiestos o descompensados (también pertenecientes al grupo A) como podría esperarse, presentaron una evolución variable: en el cuadro No. 3 se especifican los casos más demostrativos y puede apreciarse que en los primeros seis pacientes, que corresponden al 31,5% de este grupo, la normalización del trastorno metabólico de los hidratos de carbono fué evidente. No ocurrió lo mismo con los cuatro últimos pacientes quienes mejoraron ligeramente pero no obtuvieron una compensación metabólica ideal.

En el cuadro No. 4 se analiza la evolución del único paciente insulino-dependiente del estudio y se demuestra claramente, de una parte el grado de compensación metabólica y de la otra, la reducción de los requerimientos de insulina.

4.1.2. En el grupo B todos los obesos no diabéticos conservaron cifras normales de glicemia durante los 6 meses de terapia ininterrumpida (en algunos casos con dosis de hasta 800 mg/día durante un mes) y en ningún caso presentaron signos (clínicos o analíticos) de hipoglicemia o de acidosis láctica.

4.2. Metabolismo lípido

El análisis del comportamiento del metabolismo lípido (Colesterolemia y trigliceridemia) arrojó resultados muy interesantes en los dos grupos, si bien en el grupo A (diabéticos obesos) fueron sensiblemente superiores, como puede apreciarse en los cuadros No. 1 y 2.

4.2.1. Grupo A: de 14 pacientes (78%) con hipercolesterolemia, al iniciar la prueba, 9 pacientes o sea el 50% equilibraron sus valores. Con hipertrigliceridemia iniciaron un total de 12 pacientes (67%) y 5 pacientes (28%) bajaron a cifras normales.

4.2.2. Grupo B: 11 pacientes de este grupo (50%) presentaron hipercolesterolemia.

No. Orden	PESO (Kg)			GLUCEMIA (mg/dl)		COLESTEROLEMIA (mg/dl)		TRIGLICERIDEMIA (mg/dl)		Dosis de Butilbiguanida (mg)	
	Inicial	Final	Resultado	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
1	60.0	51.0	- 9.0	140	70	265	210	165	150	300	200
2	71.0	72.5	+ 1.5	172	90	182	170	160	135	100	400
3	68.5	68.6	+ 0.1	300	390 →	290	280	200	170	100	400
4	70.0	66.2	- 3.8	210	90	315	240	225	180	400	300
5	76.5	68.6	- 7.9	125	90	265	220	250	195	400	200
6	77.0	74.8	- 2.2	135	80	280	220	175	150	400	300
7	66.0	64.0	- 2.0	130	110	275	245	140	145	400	500
8	92.0	85.5	- 6.5	185	90	—	—	—	—	300	300
9	84.1	86.1	+ 2.0	185	120 →	300	250	195	170	600	300
10	68.0	62.8	- 5.2	260	105	285	255	210	165	300	300
11	103.5	89.0	-14.5	160	96	310	255	225	172	400	300
12	69.5	65.5	- 4.0	315	200 →	193	185	170	158	300	200
13	70.0	70.0	- 0.7	187	130	255	215	177	160	200	300
14	78.2	75.7	- 2.5	175	150 →	258	220	148	121	400	300
15	103.5	89.6	-13.9	135	80	314	250	195	170	300	300
16	76.1	74.4	- 1.7	170	80	242	210	145	135	200	300
17	68.0	59.0	- 9.0	125	75	274	225	160	158	300	300
18	87.0	85.0	- 2.0	160	100	250	215	148	150	300	300
19	77.7	71.5	- 6.2	157	110	290	220	175	160	200	300

Cuadro No. 1: Obesos diabéticos (Grupo A).

No. Orden	PESO (Kg)			Colesterolemia (mg/dl)		Trigliceridemia (mg/dl)		Dosis de Butilbiguanida (mg)	
	Inicial	Final	Resultado	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
1	63.2	59.6	- 3.6	295	260	135	142	200	600
2	79.0	80.2	+ 1.2	220	146	296	115	400	400
3	79.5	79.3	- 0.2	245	230	182	145	400	400
4	66.8	65.8	- 1.0	258	236	127	170	300	400
5	73.0	73.5	+ 0.5	250	235	115	110	300	400
6	76.5	74.7	- 1.8	260	200	150	73	200	300
7	70.5	70.1	- 0.4	324	285	175	145	300	200
8	73.8	70.0	- 3.8	255	230	155	145	200	300
9	73.5	64.0	- 9.5	240	220	140	95	300	300
10	75.0	75.0	0.0	298	260	160	61	200	200
11	110.9	96.6	-14.4	285	200	125	69	200	300
12	77.1	75.0	- 2.1	245	226	120	84	200	300
13	59.0	59.0	0.0	240	230	145	120	200	300
14	75.0	70.0	- 5.0	245	230	125	94	300	300
15	86.5	83.9	- 2.6	255	245	150	135	300	300
16	89.5	85.3	- 4.2	240	160	130	155	300	300
17	56.5	53.0	- 3.5	225	195	145	135	200	200
18	99.0	93.5	- 5.5	235	161	155	142	300	300
19	72.6	72.1	- 0.5	297	230	80	88	200	300
20	101.2	94.0	- 7.2	295	265	142	120	200	300
21	66.6	61.5	- 4.1	236	225	201	175	200	300
22	92.2	86.0	- 6.2	282	258	107	76	200	300

Cuadro No. 2: Obesos no diabéticos (Grupo B)

No. de Orden	Tiempo de compensación	Dosis (mg) promedio	GLICEMIA (mg/ %)		GLUCOSURIA	
			Inicial	Final	Inicial	Final
11	2 Meses	287.6	160	96	-	-
18	2 Meses	300.0	160	100	-	-
16	3 Meses	293.6	170	80	-	-
10	3 Meses	315.3	260	105	+	-
8	4 Meses	309.6	185	90	+	-
19	5 Meses	269.5	187	110	+	-
9	6 Meses	441.9	185	130	+	+
12	6 Meses	246.0	318	200	+	+
13	6 Meses	287.9	187	130	-	-
14	6 Meses	363.3	175	150	-	-

Cuadro No. 3: El número de orden corresponde al del cuadro No. 1

Días de control	TRATAMIENTO		GLICEMIAS (mg/ %)		GLUCOSURIA		CETONURIA	
	Insulina NPH (UI)	Butilbiguanida (mg)	Inicial	Final	Inicial	Final	Inicial	Final
0	50	-----	?	300	?	+	?	-
1.	50	100 x 6 días	300	180	+	+	-	-
6.	50	200 x 7 días	180	280	+	+	-	-
13.	50	400 x 7 días	280	140	+	-	-	-
20.	40	600 x 21 días	140	99	-	-	-	-
41.	30	800 x 41 días	99	90	-	-	-	-
82.	30	600 x 60 días	90	155	-	+	-	-
142.	30	300 x 33 días	155	170	+	+	-	+
175.	30	300 x 13 días	170	195	+	+	+	+
188.	30	400 x 54 días	195	?	+	?	+	?
242.	30	---- x 8 días	?	390	?	+	?	+
250.	40	400 x 51 días	390	115	+	-	+	-
301.	40	400 x ? días	115	?	-	?	-	?

Cuadro No. 4: Se precisaron todos los días de control. La paciente fue citada a control cada 8-15-30 días según sus manifestaciones subjetivas y objetivas pero, por vivir fuera de la ciudad y compromisos de hogar, no cumplía. Las cifras de Glicemia iniciales corresponden al día de control, muestras tomadas en ayunas, y son las mismas cifras de Glicemias finales entendiendo por éstas las encontrada en ayunas después de terminar los días de tratamiento respectivo, los cuales se agregan al cuadro para más claridad. La cifra de un período es la inicial del siguiente.

DIABETICOS OBESOS (Grupo A)

Colesterol				Triglicéridos			
Inicial		Final		Inicial		Final	
Alto	Normal	Alto	Normal	Alto	Normal	Alto	Normal
14	4	5	13	12	6	7	11
78 ^o / _o	22 ^o / _o	28 ^o / _o	72 ^o / _o	67 ^o / _o	33 ^o / _o	39 ^o / _o	61 ^o / _o
Normalizaron:			9	Normalizaron:			5
			50 ^o / _o				28 ^o / _o

OBESOS NO DIABETICOS (Grupo B)

Colesterol				Triglicéridos			
Inicial		Final		Inicial		Final	
Alto	Normal	Alto	Normal	Alto	Normal	Alto	Normal
11	11	5	17	2	20	2	20
50 ^o / _o	50 ^o / _o	23 ^o / _o	77 ^o / _o	9 ^o / _o	91 ^o / _o	9 ^o / _o	91 ^o / _o
Normalizaron:			6	Normalizaron:			1
			27 ^o / _o				4.5 ^o / _o

Cuadro No. 5: Resultados obtenidos sobre los lípidos.

lema y 6 pacientes o sea el 27^o/_o se normalizaron; 20 pacientes (91^o/_o) presentaron cifras normales de triglicéridos y 2 (9^o/_o) valores altos; únicamente se normalizó 1 (4.5^o/_o) al final del tratamiento.

4.3. Peso Corporal

El análisis de las variaciones del peso corporal se aprecia en el cuadro No. 6. En conjunto, en el 83^o/_o de los pacientes fué

Descenso de peso	:	34	=	83.0 ^o / _o
Aumento de peso	:	4	=	10.0 ^o / _o
Peso estacionario	:	3	=	7.0 ^o / _o
Descenso de más del 10 ^o / _o del sobrepeso	:	13	=	32.9 ^o / _o
Descenso de más del 20 ^o / _o del sobrepeso	:	4	=	10.9 ^o / _o

Cuadro No. 6: Análisis global del comportamiento del peso

evidente un descenso de peso, el cual fué superior al 10% del sobrepeso en 13 de ellos (32%), o sea aproximadamente en un tercio del total de los pacientes.

4.4. Tolerancia

La tolerancia a la butilbiguanida fué en general buena. Inicialmente 6 pacientes (15%) presentaron sequedad bucal y 7 pacientes (17%) presentaron trastornos gastro-intestinales. En ningún caso fué necesario suspender el tratamiento y por el contrario, transcurridos 60 días de terapia en promedio, la tolerancia a la droga mejoró notablemente. La expulsión ocasional de grageas parcialmente digeridas se presentó en 8 pacientes (19.5%), pero no se detectaron signos clínicos ni paraclínicos de ineffectividad de la droga.

DISCUSION

Es evidente que en el último decenio las biguanidas han venido a completar el esquema terapéutico de la diabetes mellitus y que, particularmente en Europa, han sido objeto de investigación exhaustiva lo cual ha conducido a un replanteamiento de los esquemas terapéuticos tradicionales.

Numerosos trabajos han venido a ratificar los hallazgos iniciales, en cuanto al mecanismo de acción de las biguanidas y a su efecto sobre las diferentes vertientes metabólicas que se ven comprometidas en el paciente diabético (2, 8, 14, 17, 18, 20, 23).

Los diferentes autores (1, 2, 3, 4, 14, 23) que han hecho una evaluación de las biguanidas han llegado a la conclusión de que si bien es evidente que el efecto terapéutico es comparable, la butilbiguanida es sensiblemente mejor tolerada que la feniletibiguanida y la dimetibiguanida.

Todos han coincidido a su vez en señalar que las biguanidas influyen de modo indiscutible el metabolismo de los carbohidratos. Es indudable la acción de un efecto hipoglicémico cuando la glicemia está anormalmente elevada, en tanto que este efecto no se observa en sujetos metabólicamente sanos (17). Tal resultado en el paciente diabético se cumpliría según algunos autores (9, 10) por

inhibición parcial o bien por un retraso de la absorción de la glucosa, lo que traería como consecuencia el que las oscilaciones bruscas de la glicemia se presenten con menor frecuencia. A esto hay que agregar, además, que las biguanidas inhiben la neoglucogénesis hepática y que incrementan la utilización periférica de la glucosa (6, 11, 24) al lograr un descenso del umbral de utilización, umbral que habitualmente está elevado en el paciente diabético. Este proceso se cumple de un modo gradual y lento lo que explica que sólo después de varios días, a veces inclusive semanas, se logre una normalización de los valores que corresponden al metabolismo hidrocarbonado.

Directamente en relación con lo anterior está el hecho también demostrado (13, 16, 27) de que las biguanidas disminuyen la concentración de insulina plasmática, efecto que es particularmente intenso en diabéticos obesos o con sobrepeso notable y también en obesos no diabéticos (20). No se trata aquí de un bloqueo de la secreción de insulina sino muy probablemente de un efecto indirecto, explicable porque al ser reducidas la absorción y la concentración de glucosa el estímulo sobre las células beta tiene que ser necesariamente menor (3). Hay pruebas fehacientes de que en las etapas o fases iniciales de la diabetes mellitus hay un hiperinsulinismo que determina el estado metabólico del paciente, hiperinsulinismo que también es demostrable en el obeso no diabético y que lógicamente es factor importante y determinante de su obesidad. Las biguanidas al "normalizar" esta situación (hiperinsulinemia, secreción extemporánea y masiva de insulina), impedirían el establecimiento de un círculo vicioso que agrava el trastorno metabólico y puede conducir al agotamiento más temprano del páncreas endocrino.

El metabolismo lípido, como es sabido, está seriamente comprometido en el paciente diabético y también en el obeso no diabético. Numerosos trabajos dan cuenta de una clara influencia de las biguanidas sobre este metabolismo (4, 5, 12, 15, 25), al haberse demostrado de modo incontrovertible un descenso de los

valores de triglicéridos, lípidos totales y colesterol. Obviamente, este efecto sobre el metabolismo lípido tiene una repercusión evidente sobre el peso de los pacientes sometidos a biguanidoterapia (3, 19, 20). Los estudios encaminados a evaluar estos efectos, por lo demás en extremo beneficiosos para el paciente diabético (diabetes de la edad adulta con obesidad y/o sobrepeso) y para el obeso no diabético, ratifican lo acertado de su administración y el que pueda hablarse de una indicación "específica" de las biguanidas.

Resulta también de interés señalar el efecto estabilizante ("smoothing effect") descrito por varios autores (18, 21, 22, 26) en casos de diabetes inestable, donde la biguanida disminuye la tendencia a la hipoglicemia y, a veces, permite un cierto ahorro de insulina.

Los resultados que hemos obtenido en el presente trabajo y que ya han sido expuestos, vienen a confirmar en nuestro medio y pese a las dificultades que se derivan de las circunstancias que rodean a nuestra tarea hospitalaria (indisciplina e inconstancia de los pacientes, dificultades a veces insalvables para observar el régimen dietético aconsejado, etc.), los hallazgos obtenidos por la mayoría de los autores que en los últimos años se han ocupado de investigar las indicaciones y posibilidades de la biguanidoterapia en el tratamiento de la diabetes mellitus. Es preciso hacer énfasis en última instancia, sobre la tolerancia a la butilbiguanida, ya que las observaciones logradas por nosotros confirman ampliamente las de otros autores (4, 14, 23) y demuestran que esta substancia es sensiblemente mejor tolerada que las demás biguanidas.

BIBLIOGRAFIA

1. Beckmann, R., Hübner, G.: *Arzneim. Forsch.* **15**, 755 (1965).
2. Beckmann, R.: *Arzneim. Forsch.* **19**, 628 (1969).
3. Beckmann, R.: *Simposio sobre diabetes y biguanidas*, La Haya, Marzo 1971.
4. Beckmann, R.: *Handb. exper. Pharmak.* **XXIX**, Edit. H. Maske, Springer Verlag 1971.
5. Berchtold P. y Col.: *Diabetología*, **5**, 405 (1969).
6. Butterfield W. H. J., Fry J. K. y Whichelow M. J.: *Lancet* **JJ**, 563 (1961).
7. Creutzfeld, W. y Zarday Z.: *Metabolism* **12**, 277 (1963).
8. Creutzfeld, W. y Col.: *Proceed. 7th Congress JDF*, Buenos Aires, 1970.
9. Czyzyk A. y Col.: *Diabetología* **2**, 62 (1966).
10. Czyzyk A. y Col.: *Diabetes* **17**, 492 (1968).

11. Dettwyler y Butterfield W. H. J.: *Diabetes* **12**, 229 (1964).
12. Gershberg H. y Col.: *Diabetes* **14**, 456 (1965).
13. Grodsky G. M. y Col.: *Metabolism* **12**, 278 (1963).
14. Haese E.: *Arzneim Forsch.* **19**, 633 (1969).
15. Irsigler K.: *Dtsch. med. Wschr.* **95**, 2169 (1970).
16. Liebermeister H. y Col.: *Med. u. Ernähr.* **10**, 148 (1969).
17. Madison L. y Unger R. H.: *Diabetes* **9**, 202 (1960).
19. Mehnert, H. y Förster, H.: *Stoffwechsel - Krankheiten*, Thieme-Verlag, 1970.
20. Oberdisse, K.: *Therapiewoche* **24**, 23, 2688 (1974).
21. Petrides, P.: *Dtsch. med Wschr.* **91**, 689 (1966).
22. Pfeiffer, E. F.: *Ther d. Gegenw.* **100**, 198 (1961).
23. Rojas Hidalgo, E.: *Diabetología* **5**, 132 (1969).
24. Searle G. L. y Col.: *Diabetes* **15**, 173 (1966).
25. Stout R. W. y Col.: *Metabolism* **23**, 815 (1974).
26. Traguada R. E. y Col.: *Amer. J. Med. Sci.* **238**, 187 (1959).
27. Vague Ph.: *Diabetes* **18**, 35 (1970).
28. Valdés Loma, L.: "Obesidad y Diabetes". Comunicación presentada al Congreso de PAMA, Guayaquil, Ecuador, 1972.