

El tratamiento de la Diabetes Mellitus con 1-ciclohexil-3-(5-indanilsulfonil)-urea; glihexamida

Doctores Mario Sánchez-Medina (*) y Jaime Cortázar (**).

Con el propósito de estudiar la acción terapéutica de la 1-ciclohexil-3-(5-indanilsulfonil)-urea, glihexamida (Nº), en pacientes con diabetes mellitus benigna o moderada y de iniciación tardía, y sin complicaciones graves, tratables mediante hipoglucemiantes distintos, se llevó a cabo el siguiente plan de trabajo:

1. Selección de 53 pacientes con las características mencionadas;
2. Terapia exclusiva mediante glihexamida;
3. Valoración del efecto terapéutica de la droga, con especial atención hacia posibles fenómenos colaterales adversos.

I MATERIAL Y METODOS

Se seleccionaron 53 pacientes afiliados a la Asociación Colombiana de Diabetes (A.C.D.), 8 hombres y 45 mujeres, con edades comprendidas entre 38 y 70 años los hombres y 37 y 80 años las mujeres. Del grupo total, 32 pacientes se consideraron con exceso de peso, los restantes normales o discretamente subnormales al respecto. Solamente 4 pacientes presentaban tensión diastólica superior a 90 mm Hg —casos Nº 5, Nº 28, Nº 36 y Nº 37— todos ellos mujeres. Entre el momento de selección y el de aparición clínica de la diabetes mellitus, había transcurrido un mínimo de 1 año y un máximo de 30 años, este último habiendo comenzado a los 38 años de edad. En ningún paciente había co-

menzado la diabetes clínica antes de los 30 años de edad (CUADRO Nº 1).

En relación al grado de severidad de la enfermedad, se estableció como mínima en 36 pacientes y como moderada en 17. Ningún caso se consideró o pudo considerarse como de severidad máxima. Por otra parte, en 15 de los pacientes la compensación de su enfermedad era inadecuada o mala; en los restantes 38 era adecuada o buena. Como es usual observar, no fué posible establecer una relación entre severidad de la enfermedad y lo adecuado de su compensación, ya que obedecen a dos parámetros distintos; p.e. en 13 de los pacientes estudiados y tratados se había establecido que la severidad de su enfermedad era mínima, y sin embargo su compensación había sido inadecuada o mala.

El valor calórico total en 24 horas osciló entre 1500 y 2000 calorías, y el contenido en carbohidratos fluctuó entre 100 y 180 g. en el mismo lapso.

Como datos de tratamientos anteriores, 29 pacientes habían estado sometidos a tratamiento mediante sulfodrogas: 27 de ellos con una so-

* "SQUIBB" - SQ-15860.

* Director Científico, Asociación Colombiana de Diabetes; Miembro A.D.A., miembro de número, Sociedad Colombiana de Endocrinología.

* Presidente del Comité Científico, Asociación Colombiana de Diabetes; Miembro A.D.A. Miembro de número, Sociedad Colombiana de Endocrinología.

“EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS CON 1-CICLO-
HEXIL-3(5-INDANILSULFONIL)-UREA; GLIHEXAMIDA”

CASO Nº	HIST. CLIN.	INICIALES	S-XO	EDAD (años)	ESTATURA (cm)	PESO (kg)	T. A. (mm Hg)	EDAD APARICION
1	2679	IB	M	58	154	56	160/80	38 años
2	2589	TCdeC	F	49	149	50	130/70	37 "
3	2661	JAC	M	42	162	Ob.	78 150/90	41 "
4	2656	SdeE	F	37	163	59	120/70	36 "
5	2642	CdeC	F	64	146	Ob.	65 170/100	60 "
6	385	SGdeB	F	68	157	Ob.	69 170/90	54 "
7	1787	BdeP	F	79	150	Ob.	64 190/90	72 "
8	1514	EFdeN	F	63	152	Ob.	69 150/80	54 "
9	2568	ARdeA	F	45	150	Ob.	58 150/90	44 "
10	1653	EdeG	F	64	154	53	160/80	44 "
11	2493	MGdeV	F	55	148	Ob.	63 140/70	50 "
12	2583	RD	M	62	168	50	130/70	59 "
13	2548	MdeM	F	50	154	Ob.	80 170/60	30 "
14	2650	IC	M	68	165	72	150/80	38 "
15	2450	AdeS	F	64	149	Ob.	62 130/70	62 "
16	2649	CdeP	F	47	148	42	130/70	46 "
17	2731	JB	M	38	169	Ob.	85 120/60	37 "
18	2554	SdeM	F	62	150	Ob.	65 160/80	58 "
19	2729	NdeC	F	65	150	45	180/90	56 "
20	2374	AdeC	F	52	158	59	170/90	42 "
21	2131	PA	M	61	167	59	140/70	57 "
22	2584	IdeG	F	59	155	53	120/60	58 "
23	2368	AdeA	F	46	152	Ob.	58 150/90	44 "
24	2667	AdeR	F	61	148	Ob.	62 170/90	58 "
25	1289	SdeP	F	64	159	Ob.	78 140/70	44 "
26	2572	RdeV	F	52	153	Ob.	65 140/80	47 "
27	992	BdeF	F	57	152	Ob.	63 180/90	48 "
28	2710	NdeM	F	65	163	Ob.	67 160/100	64 "
29	2720	IM	M	57	158	Ob.	69 170/60	53 "
30	1195	EO	M	67	155	Ob.	64 140/70	57 "
31	2746	MdeG	F	64	150	55	110/60	54 "
32	2571	LdeB	F	47	154	Ob.	80 110/60	39 "
33	2617	IdeA	F	58	154	Ob.	61 110/60	66 "
34	2010	AO	M	48	165	Ob.	78 150/60	42 "
35	2631	MdeR	F	58	166	Ob.	75 190/90	47 "
36	2676	EdeR	F	77	150	Ob.	80 200/110	76 "
37	2779	CdeC	F	57	153	Ob.	73 200/110	48 "
38	2774	AC	M	71	148	Ob.	75 150/80	68 "
39	1895	LdeA	F	62	160	61	130/70	58 "
40	2836	PdeS	F	56	154	55	120/60	55 "
41	2906	JC	M	70	170	60	140/60	58 "
42	2930	SdeP	F	80	167	70	180/90	79 "
43	2847	EdeM	F	66	149	Ob.	61 130/70	65 "
44	2883	AdeP	F	68	156	52	140/70	65 "
45	2280	BdeS	F	62	160	Ob.	66 150/80	59 "
46	2829	AdeM	F	71	159	52	170/60	69 "
47	2769	AdeZ	F	71	147	Ob.	69 160/80	70 "
48	2751	LdeR	F	48	151	47	120/60	47 "
49	1444	CdeT	F	65	152	52	140/70	50 "
50	2894	MdeM	F	53	154	Ob.	72 130/80	52 "
51	1457	DdeD	F	78	146	Ob.	59 190/90	70 "
52	2898	CdeS	F	53	150	Ob.	74 170/80	52 "
53	1528	AP	M	53	143	50	170/80	44 "

(Ob. = Exceso de peso.)

CUADRO #1.

la droga, y los 2 restantes con dos o más secuencialmente. De aquellos que habían recibido una sola de las sulfodrogas, corresponden 14 a tolazamida, 8 a tulbutamida, 4 a bensolsulfonamidodiazina y 1 a clorpropamida. Por otra parte, solamente uno de los pacientes recibía fenformín, simultáneamente con insulina isofánica. Otros 8 pacientes habían sido sometidos a terapia mediante el mismo tipo de insulina, pero ninguno de ellos era insulino-dependiente, hecho que se estableció con particular cuidado y precisión. (Cuadros Nos. 2 y 3).

Previamente a la iniciación del tratamiento mediante glihexamida, se hicieron las siguientes determinaciones: glicemia en ayunas y post-prandial (1), colesterolemia total (2), azohemia uréica (3), transaminasas glutámico-oxalacéticas en plasma (4), fosfatasemia alcalina (5), retención de bromosulfofenoltaleína después de administración por vía endovenosa (6), proteinemia diferenciada (7).

Además, se determinaron hemoglobulinemia, hematocrito, leucograma y recuento de plaquetas en todos los casos. En orina solamente se investigaron glucosa, albúmina y cuerpos cetónicos; y elementos anormales en sedimentos, y densidad.

Las dosis de glihexamida fluctuaron entre 0.5 y 1 g dos veces por día, administradas per os a las 7 a.m., y a la 1 p.m. Como dosis máxima se empleó 1 y 1 g; como mínima $\frac{1}{2}$ y $\frac{1}{2}$ g.

Para efectos de control, al final del tratamiento se hicieron las mismas determinaciones ya mencionadas y hechas al comienzo, y además, glicemias cada 3 semanas, post-prandiales, y una final en ayunas.

Al final de cada tratamiento se estableció la diferencia de peso que el paciente presentaba con el valor inicial.

Fué necesario suspender la glihexamida en tres casos: N° 13, por no poderse objetivar efecto hipoglucemiante alguno; N° 16, por presentar rash atribuible a la droga; y N° 34, por malestar general y por intolerancia digestiva. (Cuadro N° 4).

Es necesario aclarar que en aquellos casos en los cuales aparece como tiempo de tratamiento un lapso menor a 126 días, y en quienes se determinó glicemia post-prandial y/o en ayunas después de transcurrido ese lapso entre la iniciación de la terapia y su terminación o suspensión, corresponden al deseo de continuar la observación de niveles de glucosa en plasma, no obstante estar ya fuera del tratamiento en estudio.

II) RESULTADOS

El criterio empleado para calificar los resultados del tratamiento como "bueno", "regular" y "malo", fué el siguiente,

"Bueno": Cuando mantuvieron la glicemia dentro de límites permisibles, sin grandes variaciones, sin presentar alteraciones desfavorables en los diferentes parámetros bioquímicos estudiados, y estuvieron en buen estado de salud general.

"Regular": Cuando no mantuvieron la glicemia dentro de límites permisibles, presentando variaciones significativas; cuando su peso varió desfavorablemente; cuando se presentaron cambios desfavorables en la bioquímica; cuando se presentaron dos o todos tres de los grupos de hechos comentados.

EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS CON 1 CICLO- HEXIL-3(5-INDANILSULFONIL)-UREA; GLIHEXAMIDA"

CASO Nº	SEVERIDAD DIABETES Xfn. Mod.	COMPENSACION		DIETA		SULFODROGAS	FENFORMIN	INSULINA
		Buena	Mala	Calorias (día)	H.de C. (g/día)			
1	X		X	1600	150	-	-	-
2	X	X		1600	150	(TZ)X	-	-
3	X	X		1800	150	-	-	-
4	X	X		1600	150	-	-	-
5	X		X	1500	120	(TZ)X	-	-
6	X	X		1500	150	X (varias)	-	-
7	X	X		1600	150	X (Varías)	-	-
8	X	X		1600	150	(TZ)X	-	-
9		X		1500	150	-	-	-
10	X	X		1600	150	-	-	40U NPH
11	X	X		1500	150	(TZ)X	-	-
12	X	X		1800	150	(TZ)X	-	-
13	X		X	1200	100	(TZ)X	-	-
14	X		X	1600	120	(TZ)X	-	-
15	X	X		1600	150	(BSD)X	-	-
16	X		X	16 00	150	(TZ)X	-	-
17	X	X		1600	150	(TB)X	-	-
18	X	X		1600	180	(TZ)X	-	-
19		X		1500	120	-	-	-
20	X		X	1600	150	-	-	60U NPH
21	X		X	1600	150	(TZ)X	-	-
22	X	X		2000	180	(TZ)X	-	-
23	X	X		1600	120	(TB)X	-	-
24	X		X	1600	150	(TB)X	-	-
25	X	X		1800	150	(TB)X	-	-
26	X		X	1500	150	-	-	50U NPH
27	X		X	1600	150	(TSD)X	-	-
28	X		X	1800	150	-	-	-
29		X		1800	150	-	X	25U NPH
30		X		1500	120	(TZ)X	-	-
31	X		X	1600	150	(TB)X	-	-
32	X	X		1500	150	-	-	-
33	X	X		1600	150	-	-	40U NPH
34		X		1800	180	(TZ)X	-	-
35		X		1800	150	(TZ)X	-	-
36		X		1800	150	-	-	-
37	X		X	1800	150	-	-	-
38	X	X		1500	120	(TB)X	-	-
39		X		1600	120	(TZ)X	-	-
40		X		1500	120	-	-	-
41	X	X		1600	150	-	-	40U NPH
42	X		X	1600	180	-	-	-
43	X		X	1500	180	(TB)X	-	-
44		X		1600	150	-	-	-
45		X		1600	150	(TB)X	-	-
46		X		1600	120	-	-	30U NPH
47	X	X		1600	180	-	-	40U NPH
48		X		1600	150	-	-	-
49		X		1600	150	(TB)X	-	-
50	X		X	1600	120	-	-	-
51		X		1600	150	-	-	40U NPH
52	X	X		1500	120	-	-	-
53	X		X	1600	120	(CLP)X	-	-

(TB = Tolbutamida; TZ = Tolazamida; BSD = Benzolsulfonamidoindolizina; CLP = Clorpropamida; "Varías" = TB+TZ+BDS caso #7; las anteriores + CLP caso #6)

"EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS CON 1 CICLO.
HEXIL-3(5-INDANILSULFONIL)-UREA; GLIHEXAMIDA"

CASO Nº	GLICEMIA (mg/100ml)		COLESTEROL (mg/100ml)	N UREICO (mg/100ml)	TRANS-SGO (U/100ml)	FOSP. ALC. (U/100ml)	REFRACCION BSP (45')%
	En ayunas	Post-prun.					
1	130	200	180	14.3	30	4.5	4.9
2	210	300	182	14.4	40	4.0	3.8
3	250	280	188	12.5	36	3.8	4.6
4	132	165	200	10.2	38	3.6	4.2
5	274	298	240	10.5	28	4.0	4.2
6	120	150	210	14.5	18	2.8	4.6
7	176	184	260	16.2	26	2.2	4.9
8	160	192	190	13.4	14	2.0	4.5
9	82	152	180	10.4	22	3.8	4.7
10	160	190	196	12.5	32	1.8	5.0
11	144	184	184	12.5	25	2.4	3.8
12	172	165	192	14.5	28	2.2	4.5
13	152	200	204	14.4	38	2.0	4.5
14	160	230	205	14.5	32	2.2	4.0
15	100	162	180	13.6	32	1.8	4.0
16	135	172	192	13.5	32	4.2	4.5
17	171	110	170	13.6	32	1.6	5.0
18	110	120	196	14.2	32	1.8	6.0
19	274	290	186	14.2	36	2.0	4.2
20	240	286	186	13.5	32	3.2	4.9
21	120	128	205	13.5	25	1.8	6.0
22	82	132	160	12.5	28	3.2	6.0
23	152	112	194	14.3	25	3.6	6.2
24	132	102	186	14.3	32	3.6	4.8
25	75	90	187	13.2	20	3.4	5.2
26	194	228	189	13.2	26	3.6	4.5
27	82	120	195	12.4	34	4.5	4.0
28	128	172	198	13.5	43	3.8	4.2
29	90	120	192	14.2	27	3.4	4.9
30	150	130	192	14.4	32	3.4	4.3
31	100	200	154	14.2	26	4.0	3.9
32	190	270	208	14.2	26	4.4	4.2
33	102	125	178	13.2	29	3.8	3.8
34	125	132	180	20.0	20	5.0	4.2
35	180	250	210	13.3	26	3.6	4.2
36	90	145	322	12.8	26	3.6	3.8
37	152	262	190	14.4	32	3.4	3.9
38	180	140	192	14.2	25	3.6	5.5
39	142	128	184	14.2	28	2.4	4.5
40	170	190	182	13.3	28	4.2	4.8
41	120	160	182	13.6	28	3.2	3.8
42	142	180	184	13.4	26	1.8	4.8
43	130	180	180	14.5	28	2.4	4.9
44	230	250	240	13.5	32	3.1	4.9
45	300	360	216	13.4	28	3.4	4.6
46	150	180	194	14.2	33	3.5	3.9
47	200	220	186	13.6	32	3.5	3.9
48	248	260	196	14.4	33	2.2	3.9
49	162	180	190	13.4	32	2.8	4.8
50	250	230	280	12.6	28	2.2	4.1
51	220	280	170	12.8	28	2.2	4.0
52	225	280	208	13.6	32	1.8	3.6
53	140	160	190	13.0	22	1.4	2.1

Normal 80 ± 10 81 ± 23 200 ± 50 14 ± 4 24 ± 16 8 ± 5 - de 5.0
(Somogyi-Nelson) (Zak-Henly) (Friedman) (Reitman-F) (King-A.) (Gochlor)

EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS CON 1 CICLO- HEXIL-3(5-INDANILSULFONIL)-UREA: GLIHEXAMIDA"

CASO N°	GLIHEXAMIDA		DURANTE (Días)	GLICEMIAS DE CONTROL, POST-P., (mg/100ml, Somogyi-Nelson)						VARIACION DEL PESO (en kg)	
	7 ^{da}	1 ^{ra}		1 ^a	2 ^a	3 ^a	4 ^a	5 ^a	6 ^a (6 ^{da} ayunas)		
1			126	170	130	170	168	120	110	90	- 3
2			126	210	180	180	140	180	140	145	+ 1
3			126	162	132	112	112	98	132	98	+ 2
4			126	170	160	170	160	160	160	140	0
5			105	180	250	180		180		200	0
6			120	180	192	200	150	250	190	135	- 2
7	1		126	125	150	150	350	270	170	120	- 5
8	1		126	194	184	152	240	150	142	150	0
9			105	112	152	63	150	150		100	+ 2
10			120	190	170	160	170	160	160	150	0
11			100	184	141	141	120	180		140	+ 1
12			90	95	74	165	102	102	86	86	+ 5
13			60	300						178	- 2
14			50	184	176	154	106	102	84	84	0
15	1		120	150	140	170	140	135		100	0
16			30	81	61					130	- 1
17			120	110	110	74	81	75	75	60	- 4
18	1	1	120	80	85	76	75	80		60	+ 2
19	1		120	274	142	230	250	270	275	240	0
20	1		120	200	270	150	155	140	142	125	- 1
21	1		126	240	250	274	230	260	240	122	+ 1
22	1		120	82	132	98	172	102	82	88	+ 6
23	1	1	95	152	152	63	112	82		65	+ 1
24			160	132	102	152	262	184	98	160	- 3
25			125	90	142	162	140	172	162	140	0
26			95	148	360	130	250	205	172	180	+ 5
27	1	1	180	90	65	110	120	100	100	80	- 1
28			125	172	178	162	172	150	150	120	- 1
29	1		140	120	180	110	185	145	145	120	- 4
30	1	1	180	130	150	135	200	185	90	60	0
31			160	200	115	110	132	125	120	80	+ 1
32	1		130	220	150	174	195	260	262	240	- 2
33	1	1	120	125	130	160	140	180	160	125	+ 1
34	1	1	30	125	115					118	- 1
35	1	1	130	250	150	180	220	180	190	160	- 7
36	1	1	120	145	90	96	110	148	195	100	0
37	1	1	130	160	132	130	108	114	120	98	0
38			150	140	100	94	180	140	140	120	- 6
39			180	128	142	160	120	180	140	112	0
40			120	190	86	120	100	100	112	82	- 3
41	1		130	160	190	180	230	240	280	150	+ 1
42	1	1	120	180	190	200	190	180	170	152	- 1
43			126	180	180	160	140	140	140	100	0
44	1		95	250	250	240	220	200	180	130	+ 1
45	1		120	360	262	220	220	220	260	200	- 2
46	1		150	180	105	150	140	82	82	78	- 4
47	1		150	220	172	200	200	200	200	195	- 1
48	1		120	260	240	240		200	200	190	0
49			180	180	160	200	140	120	120	148	+ 3
50			140	120	200	120	100	98		140	+ 1
51			225	200	230	160	150	150	160	120	0
52	1		120	280	180			190	170	150	- 4
53			90	160	150	140				80	+ 1

CUADRO #4.

"Malo": Cuando se presentó franca intolerancia a la droga, o cuando la droga no tuvo acción.

Con tal criterio, en 5 casos el resultado fué malo: 13, en el cual la droga fué inefectiva; N° 16 por rash

localizado, en miembros superiores e inferiores; N° 21, por ineffectividad de la droga; N° 34, por malestar general e intolerancia digestiva; y el N° 41, por ineffectividad de la droga.

Se consideraron como resultados regulares los observados en los casos N° 4, N° 6, N° 7, N° 19, N° 24, N° 25, N° 26, N° 29, y N° 36.

Los restantes resultados, 39 fueron buenos.

III) COMENTARIOS

Se comprueba la acción hipoglucemiante de la glihexamida, en un grupo de pacientes con diabetes mellitus de iniciación tardía, sin complicaciones específicas severas o moderadas, susceptibles a ser tratados por este procedimiento.

El mal resultado observado en el caso N° 41, y el resultado regular observado en los casos N° 26 y N° 29, muy probablemente se deben a pacientes sin suficiente reserva insulínica beta-insular, capaz de ser receptora de estímulo en la producción y/o en la liberación de insulina.

Con base en los parámetros bioquímicos estudiados, la glihexamida empleada a dosis de 1 a 2 g/día, no mostró efecto tóxico alguno. Las funciones hepática, hemopoyética y leucopoyética permanecieron inalteradas.

Para efectos de valoración posible en los niveles de proteínas en plasma, discriminadas solamente en dos grupos mayores, albúminas y globulinas, es necesario comentar que probablemente los normales colombianos son inferiores a otros ya establecidos, sin que ello constituya enfermedad per se. Al respecto, el universo estudiado fué aceptable-

mente homogéneo, y no mostró cambio estadísticamente significativo en proteinemia. Las cifras promedio \pm una desviación standard, y para las albúminas, globulinas y la suma de ellas, fué la siguiente antes de iniciar los tratamientos: albuminemia, 4.3 ± 0.7 g/100 ml; globulinemia, 1.9 ± 0.7 g/100 ml; proteinemia, 6.3 ± 0.8 g/100 ml. Al terminar los tratamientos, los valores fueron: albuminemia, 4.3 ± 0.6 g/100 ml; globulinemia, 1.9 ± 0.5 g/100 ml; y proteinemia, 6.2 ± 0.7 g/100 ml. (CUADRO N° 5).

En ningún caso se presentó hipoglicemia indeseada y/o fortuita.

Finalmente, los dos casos en que se observaron efectos colaterales indeseables, rash en uno e intolerancia digestiva en el otro, no presentaron persistencia del problema respectivo una vez que se suspendió la droga.

La importancia de la cooperación adecuada por parte del paciente, y la observación correcta de las normas dietarias impartidas, obviamente constituye uno de los pilares en el éxito observado.

IV) RESUMEN Y CONCLUSIONES

1. 53 pacientes diabéticos —3 hombres y 45 mujeres— afiliados a la Asociación Colombiana de Diabetes, con edades comprendidas entre 38 y 70 años los hombres, y 37 y 80 años las mujeres, fueron considerados con características adecuadas para ser sometidos a tratamiento mediante la glihexamida: diabetes de iniciación tardía, severidad mínima o moderada, sin complicaciones específicas severas. La droga fue administrada per os, a dosis de 0.5 a y 1 g, dos veces por día, 7 a.m., y 1 p.m.

EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS CON 1 CICLO
 "HEXIL-3(5-INDANILSULFONIL)-UREA; GLIHEXAMIDA"

CASO nº	Antes del tratamiento (g/100 ml de plasma)			Después del tratamiento (g/100 ml de plasma)		
	ALBs.	GLOs.	PROTs.	ALBs.	GLOs.	PROTs.
1	3.6	2.8	6.4	4.2	3.0	7.2
2	3.2	2.8	6.0	3.5	2.9	6.4
3	4.0	3.0	7.0	4.5	2.5	7.0
4	3.8	3.1	6.9	3.5	2.2	5.7
5	3.8	2.6	6.4	3.0	2.8	5.8
6	3.9	3.0	6.9	3.5	2.8	6.3
7	3.8	2.8	6.6	3.5	2.5	6.0
8	3.6	2.9	6.5	3.5	2.4	5.9
9	3.2	2.8	6.0	3.6	2.5	6.1
10	4.3	2.2	6.5	4.0	2.5	6.5
11	4.5	1.6	6.1	4.2	1.4	5.6
12	4.4	1.6	6.0	4.6	2.0	6.6
13	3.8	1.2	5.0	3.6	1.4	5.0
14	4.2	1.2	5.4	4.0	2.1	6.1
15	4.2	1.2	5.4	4.4	1.5	5.9
16	4.1	2.1	6.2	4.4	2.1	6.5
17	3.6	1.2	4.8	3.4	1.8	5.2
18	4.2	1.4	5.6	4.0	1.8	5.8
19	4.2	1.2	5.4	4.0	1.6	5.6
20	4.4	1.2	5.6	4.2	1.6	5.8
21	4.2	3.0	7.2	4.0	3.0	7.0
22	4.6	1.0	5.6	4.0	1.4	5.4
23	4.0	1.8	5.8	4.6	1.4	6.0
24	4.0	1.8	5.8	4.8	1.4	6.2
25	4.2	1.8	6.0	4.0	1.4	5.4
26	3.8	1.2	5.0	3.4	1.6	5.0
27	4.2	3.1	7.3	6.0	1.8	7.8
28	6.4	1.4	7.8	5.4	1.4	6.8
29	4.2	1.2	5.4	3.8	1.6	5.4
30	3.2	1.0	4.2	4.0	1.5	5.5
31	4.4	1.8	6.2	4.2	1.9	6.1
32	4.8	1.8	6.6	4.8	1.6	6.4
33	4.2	1.2	5.4	4.8	1.8	6.6
34	3.0	1.2	4.2	3.0	1.0	4.0
35	4.8	1.6	6.4	4.2	1.2	5.4
36	4.2	1.4	5.6	4.0	1.6	5.6
37	4.8	1.8	6.6	4.6	1.8	6.4
38	4.6	1.8	6.4	4.5	1.8	6.3
39	5.6	1.0	4.6	3.2	1.4	4.6
40	4.8	1.8	6.6	4.0	1.9	5.9
41	4.5	1.3	5.8	4.8	1.3	6.1
42	4.5	1.4	5.9	4.3	1.4	5.7
43	4.5	1.8	6.3	4.5	1.6	6.1
44	4.5	1.8	6.3	4.3	1.2	5.5
45	4.8	1.8	6.6	4.2	1.8	6.0
46	4.2	2.6	6.8	4.1	2.8	6.9
47	3.6	1.8	5.4	4.1	2.0	6.1
48	4.8	1.5	6.3	5.0	1.8	6.8
49	5.5	2.0	7.5	5.2	1.8	7.0
50	3.6	1.8	5.4	3.3	1.9	5.2
51	4.5	1.6	6.1	5.0	1.8	6.8
52	4.5	3.2	5.7	4.8	1.4	6.2
53	3.8	1.8	5.6	3.2	1.9	5.1

CUADRO No. 5

2. Con el fin de poder objetivar efectos colaterales indeseables sobre las funciones hepática, hemopoyética y leucopoyética, se determinaron antes de iniciar la terapia, durante ella y al terminarla, los siguientes datos: colesterolemia total, azohemia uréica, transaminasa glutámico-oxalacética en plasma, fosfatasemia alcalina, proteinemia diferenciada, hemoglobinemia, hematocrito, leucograma, recuento de plaquetas en sangre, retención de bromosulfofenoltaleina después de su administración endovenosa; investigación de glucosa, albúmina, cuerpos cetónicos, elementos anormales en el sedimento, en la orina.

3. Se determinó el peso corporal al iniciar y al terminar el tratamiento.

4. El control de glicemia, a partir de determinaciones hechas antes del tratamiento tanto en ayunas como post-prandial, fué hecha cada 3 semanas.

5. Se observaron intolerancias solamente en dos casos: uno de ellos, rash en miembros superiores e inferiores; el otro, malestar general e intolerancia digestiva. Los síndromes desaparecieron en ambos casos al suspender la droga.

6. De los 51 casos restantes, 39 pudieron ser controlados satisfactoriamente mediante dieta y glihexamida; en 12 el efecto hipoglucemiante de la droga fué insuficiente.

7. No se presentó caso alguno en que se observara toxicidad hepática, hemopoyética, leucopoyética, o la combinación de dos o de todos tres sistemas orgánicos. Tampoco se observó variación desfavorable del peso corporal.

8. A las dosis empleadas, la glihexamida muestra poder hipoglucemiante buscado satisfactorio en 3 de cada 4 pacientes. Carece de efecto hipoglucemiante excesivo e indeseable.

Esta Bibliografía corresponde al artículo "Modificaciones en la tolerancia hidrocarbonada de pacientes diabéticos e hipertensos después de la administración de Potasio" por Bernardo REYES-LEAL y Christian DE NOGALES, páginas 131 a 133 del Volumen V, Nº 2, Julio 1968.

- 1—REYES-LEAL Bernardo y DE NOGALES Christian.- Perfil de hiperglicemia provocada en pacientes diabéticos normo e hipertensos. Rev. Soc. Colomb. Endocrinol. Vol. IV, 2 : 225-227, 1967.
- 2—REYES-LEAL Bernardo - Diferencias en el perfil de hiperglicemia provocada entre sujetos diabéticos normo e hipertensos. Primer Congreso Bolivariano de Endocrinología, Guayaquil, Octubre 1967.
- 3—WOLFF F. N., PARMLEY W. W., WHITE K. y OKUN.- Drug induced Diabetes. Diabetogenic activity of long term administration of Benzothiadiazines. J. A. M. A. 185: 864-74, 1963.
- 4—FAJANS S., FLOYD J. C. Jr., KNOPF R. F., RULL J. GUNTSCH E. y CONN J. W.- Evidence that decreased insulin secretion contributes to benzo-thiadiazine induced hyperglycemia. Program of the 47th meeting of the Endocrine Society, New York City, p. 66, June 17-19, 1965.
- 5—CONN J. W.- Hypertensión, the Potassium Ion and impaired carbohydrate Tolerance. New. Eng. J. of M. 273: 1135-1143. 1965.
- 6—BOJANOWICZ K., y ZUBOWSKY - Beziehungen zwischen Kalium und Kohlenhydratstoffweschselstoerungen bei Diabetes Mellitus. DIABETOLOGIA 3:500-505, 1967.