

cantidad del calcio inyectado, ausencia de hipercalcariuria después de cortisona y vitamina D₂.

El síndrome biológico, tanto estático como dinámico, es idéntico al que observamos en las nefritis sin lesiones óseas aparentes; así, podría pensarse que manifiesta sólo una incapacidad renal de eliminar el calcio (impermeabilidad glomerular o aumento de las reabsorciones) y no una atracción particular del hueso con respecto al calcio.

Pero la misma hipocalcariuria con hipocalcemia y aumento del calcio fecal, la misma incapacidad de eliminar por orina el calcio inyectado en vena, de aumentar la calcariuria después de la administración de cortisona y vitamina D₂, se observa en las osteomalacias llamadas de aporte sin lesión renal asociada, por consiguiente, en sujetos que tienen una filtración glomerular y una actividad tubular completamente normales. El trastorno renal no puede ser aquí sino funcional, puesto que desaparece desde el momento en que se mineraliza el tejido osteoide gracias a la vitamina D₂. Todo sucede como si el funcionamiento renal dependiera del estado del esqueleto y especialmente de su riqueza en tejido osteoide.

En otros términos, tendremos que examinar en el próximo artículo si el síndrome fosfocálcico, común a las nefritis azotémicas sin lesiones óseas, a las nefritis glomerulares con lesiones óseas y a las osteomalacias sin lesiones renales, están bajo la dependencia del estado funcional del riñón o del de hueso.

Para abordar este problema tendremos que evocar en general la cuestión de la fisiopatología del trastorno del metabolismo fosfocálcico en las nefropatías.

RESUMEN.

El estudio del metabolismo fosfocálcico en cinco nefríticos con osteomalacia muestra síntomas análogos a los que se observan en las nefritis sin lesiones óseas aparentes del esqueleto y en las osteomalacias de tipo aporte sin lesiones renales: calcariuria siempre muy reducida, hipocalcemia habitual, eliminación de pequeñas cantidades del calcio inyectado en vena, ausencia de hipercalcariuria después de cortisona y vitamina D₂; por fin, balance negativo por aumento del calcio fecal.

SUMMARY

The estimation of phosphorus-calcium metabolism in 5 nephritic patients with osteomalacia disclosed symptoms similar to those found in nephritis without apparent bone involvement and in osteomalacia due to deficiency without renal involvement: consistently small amounts of calcium in the urine, habitual hypocalcaemia, excretion of small amounts of calcium given intravenously lack of increased Calcium elimina-

tion after cortisone and vitamin D₂ and, finally, negative balance due to increase in foecal calcium.

ZUSAMMENFASSUNG

Aus den Untersuchungen des Phosphor-Kalziumstoffwechsels bei 5 an Nephritis und Osteomalazien leidenden Patienten geht hervor, dass bei diesen die gleichen Symptome beobachtet werden wie bei Nephritiskranken, die keine offensichtlichen Läsionen des Knochengerüsts aufweisen, nämlich: Kalkaliurie stets stark reduziert, Hypokalzämie wie gewöhnlich, Ausscheidung von kleinen Mengen von intravenös verabreichtem Kalzium, keine Hyperkalkaliurie nach Kortison und Vitamin D₂-Gabe und schließlich negative Bilanz zufolge eines grösseren Kalziumgehaltes im Kot.

RÉSUMÉ

L'étude du métabolisme phosphocalcique chez 5 néphritiques avec ostéomalacie, montre des symptômes analogues à ceux des néphrites sans lésions osseuses apparentes du squelette et dans les ostéomalacies de type apport sans lésions rénales: calcaliurie toujours réduite, hypocalcémie habituelle, élimination de petites quantités de calcium injecté en veine, absence d'hypercalcaliurie après administration de cortisone et vitamine D₂, enfin bilan négatif par augmentation de calcium fécal.

EXPERIENCIA PRELIMINAR CON DBI EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES (*)

H. V. CAÍNO (**) y A. CABARROU.

Profesores Adjuntos de Clínica Médica.

O. BIANCHI.

Médico Asistente.

Servicio de Nutrición y Endocrinología.
Instituto General San Martín. La Plata (Argentina).
Jefe: Doctor ARTURO CABARROU. Subjefe: Doctor HÉCTOR V. CAÍNO.

El hydrochloride de N¹ beta-phenethyl-formamidinyl imino-urea (DBI), nuevo hipoglucemiante sintético oral no sulfamídico, y otros dos compuestos químicamente vinculados al anterior, amyl-diguanida e iso-amyl-diguanida, han probado ser efectivos experimentalmente en conejos de la India, ratas, conejos, gatos y monos Rhesus. También DBI puede reducir la glucemia en ratas, conejos y monos con diabetes aloxánica manteniéndola a un nivel normal ^{1, 2, 3, 4, 11, 12, 13}.

(*) Presentado al III Congreso de la Federación Internacional de Diabetes. Düsseldorf (Alemania), 21-25 de julio de 1958.

(**) Calle 6, número 684. La Plata (Argentina).

CUADRO I

Caso.....	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Edad.....	30	20	15	18	41	35	27	20	16	66	62	72	47	50	60	56	52	56	56	58
Sexo.....	F.	M.	M.	F.	F.	M.	F.	F.	M.	F.	F.	F.	F.	F.	F.	F.	F.	M.	F.	F.
Inf. juv.....	+	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ins. res.....	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Falla sulf..	—	—	—	—	+	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Obes.....	—	—	—	—	+	—	+	—	—	—	+	—	+	—	+	+	+	—	+	+
Ant. diab..	7	7	3	5	10	4	5	9	1	11	7	7	9	2	4	6	1	15	3	8
Dur. ins....	4	6	2	5	10	4	4	6	1	11	6	—	9	½	3	3	—	14	2	7
Dos. ins....	70	110	80	90	30	60	80	50	800	30	88	—	100	38	30	40	—	60	60	60
Buen contr.	—	—	—	+	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	+	—
Reg. contr.	+	—	+	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—
Mal contr..	—	+	—	—	—	—	—	+	+	—	+	—	+	—	—	—	—	+	—	+
Tipo sulf....	—	—	—	—	D-860	—	—	—	—	D-860	D-860	D-860	D-860	D-860	D-860	D-860	D-860	D-860	D-860	D-860
Trat. sulf..	—	—	—	—	BZ-55	—	—	—	—	BZ-55	BZ-55	BZ-55	BZ-55	BZ-55	BZ-55	BZ-55	BZ-55	BZ-55	BZ-55	BZ-55
Trat. sulf. dias.....	—	—	—	—	240	—	—	—	—	150	120	90	90	450	380	360	360	90	270	240
Trat. sulf. grs.....	—	—	—	—	240	—	—	—	—	375	360	225	180	135	130	620	720	315	810	720
Dos. diar. grs.....	—	—	—	—	1	—	—	—	—	2,5	3	2,5	2	3	2,5	4,5	2	3,5	3	3
Cont. prev. sulf. reg.	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Cont. prev. sulf. malo	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Enf. vasc. deg.....	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Asimismo DBI y derivados han sido empleados como hipoglucemiantes en la clínica^{5, 6, 7, 13}.

Este trabajo sintetiza la experiencia clínica recogida en el Servicio de Nutrición y Endocrinología del Instituto General San Martín, de La Plata (República Argentina), utilizando DBI en el tratamiento de la diabetes.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Los 20 pacientes seleccionados para esta investigación han sido incluidos por alguna de las siguientes razones:

- Por pertenecer al grupo de diabetes infanto-juvenil.
- Por presentar resistencia a la insulina o por tener elevados requerimientos de dicha hormona, o finalmente,
- Por haber fracasado en ellos las sulfamidas hipoglucemiantes.

Esta conducta fué adoptada con el propósito de conocer hasta qué punto DBI podía ser eficaz en diabéticos de esos grupos, que en la teoría y en la práctica entrañan grandes dificultades para lograr un control satisfactorio.

Todas las características de la diabetes de estos enfermos eran perfectamente conocidas, incluyendo su modalidad de respuesta a distintos tipos de insulina y/o a las sulfamidas hipoglucemiantes.

Las técnicas de laboratorio empleadas y los recaudos para dotar a este ensayo clínico del máximo de seguridad han sido similares a los que hemos publicado con anterioridad^{8, 9, 10}.

Para valorar el grado de control obtenido con DBI se efectuaron periódicamente perfiles de glucemia y glucosuria y determinaciones de cetonemia y cetonuria.

Otros controles de laboratorio incluyeron hemogramas, hepatogramas, electrolitos en sangre y electroforesis de las proteínas, complementando la investigación en algunos pacientes con estudios histológicos del hígado, obtenidos por punción biopsia antes y durante el ensayo clínico con DBI.

En el cuadro I figuran los caracteres del material humano utilizado considerados de valor para enfatizar que los atributos clínicos de estos 20 pacientes son singularmente peculiares, y seguramente no superponibles, a igual número de diabéticos tomados al azar.

Dos criterios adoptamos para administrar el DBI a los diabéticos de esta serie:

En los grupos infanto-juvenil y con insulino-resistencia se reemplazó inicialmente el 50 por 100 de la insulina que estaban recibiendo por determinada dosis de DBI.

En los pacientes adultos en quienes habían fracasado las sulfamidas hipoglucemiantes, la transferencia a DBI se hizo directamente desde BZ-55 o D-860 en algunos casos, mientras que en otros se instituyó nuevamente insulina y recién entonces se administró DBI.

En este último subgrupo (a diferencia de los grupos infanto-juvenil e insulino-resistentes) la insulina fué reemplazada totalmente, salvo en dos pacientes.

En nuestros primeros casos, las dosis iniciales de DBI no fueron superiores a 150-200 mg. diarios.

Cuando con dosis de 200 mg. diarios no fué posible

obtener un control satisfactorio de la diabetes, se incrementó progresivamente la cantidad de DBI hasta alcanzar en algunos casos 500-600 mg. diarios.

En los pacientes que recibían conjuntamente DBI e insulina, la dosis de la hormona se mantuvo constante, y solamente se la disminuyó progresivamente cuando el grado de control alcanzado así lo permitía.

En los pacientes transferidos directamente de BZ-55 a DBI, los controles de la sulfamidemia permitieron establecer hasta qué momento cierto grado de la acción hipoglucemiante podía ser imputable a BZ-55.

Nuestros pacientes han sido tratados con DBI hasta la fecha (30-IV-1958) por intervalos que oscilan entre los ocho y noventa días.

RESULTADOS.

En el cuadro II se sintetizan los resultados obtenidos en los distintos grupos de diabéticos tratados con DBI en nuestra experiencia.

En dos pacientes, DBI se interrumpió definitivamente por la magnitud de los efectos colaterales (casos 6 y 9).

En seis pacientes (casos 1, 2, 3, 4, 7 y 16) la medicación se interrumpió temporalmente por la misma razón, pero luego pudo ser reiniciada.

DISCUSIÓN.

En este ensayo, DBI ha sido utilizado exclusivamente en diabéticos que por sus características clínicas (infanto-juvenil, insulino-resistencia o ineficacia de otros hipoglucemiantes orales) involucraban en todos los casos gran dificultad para obtener una correcta compensación.

Este criterio fué adoptado con el objeto de evidenciar si DBI por vía oral era capaz de controlar eficazmente diabéticos fuera de las posibilidades terapéuticas actuales de BZ-55 y D-860.

En nuestros pacientes, DBI ha demostrado tener propiedades hipoglucemiantes en todos los casos. Esta acción ha sido lo suficientemente intensa como para permitir una reducción a veces apreciable de los requerimientos previos de insulina y en diez pacientes (50 por 100) llegó a suplantarla totalmente.

Las características más relevantes del efecto hipoglucemiante de DBI han sido: a) Comienzo rápido de la acción. b) Falta de efecto acumulativo, que se traduce por un pronto retorno de la hiperglucemia al suspender la medicación; y c) Posibilidad de que la glucemia descienda en

CUADRO II
RESULTADOS

TIPO DE DIABETES	Número de casos	Con DBI solo			Con DBI + 50 % o menos de la insulina habitual		
		Bueno	Regular	Malo	Bueno	Regular	Malo
Infanto-juvenil	8	1	—	—	3	3	1
Insulino-resistentes	1	—	—	—	1	—	—
Fracaso sulfamídico	11	7	2	—	—	1	—

algunos casos a valores inferiores a los normales.

En los pacientes en quienes DBI fué interrumpida, las necesidades de insulina volvieron a cifras similares a las requeridas previamente, aun en un caso de insulino-resistencia (hasta 800 unidades diarias).

Todos nuestros diabéticos tratados con DBI presentaron efectos colaterales imputables al medicamento. Estos síntomas colaterales guardaron habitualmente relación con la magnitud de la dosis de DBI y desaparecieron siempre rápidamente al interrumpir la droga.

La mayor parte de las manifestaciones indeseables ocurrieron al nivel del aparato digestivo, consistiendo en repugnancia y anorexia, náuseas, vómitos y diarreas. También se observaron síntomas generales del tipo de astenia moderada y fugaz y descensos o aumentos en el peso corporal con oscilaciones a veces diarias (1 a 2 kilos) sin relación con la cuantía de la ingesta.

Un reducido número de pacientes acusó sequedad de boca o sialorrea, cefaleas, palpitations y prurito.

La repugnancia para alimentos, especialmente carne, como asimismo las náuseas, vómitos y diarreas, se asociaron a veces, y en algunos pacientes fueron de tal magnitud que obligaron a la supresión temporal o definitiva de DBI.

En los diabéticos infanto-juveniles los vómitos significaron un importante factor de perturbación al facilitar la aparición de acidosis química y en algún caso clínica.

Otro hecho relevante a considerar en la práctica fué que anorexia, náuseas, vómitos y diarreas modificaron cualitativa y cuantitativamente los valores de la prescripción dietética.

En algunos diabéticos con llamativas oscilaciones diarias en el peso corporal se verificaron ligeras disminuciones de los valores de Na y K (hemodilución por retención de líquidos).

Durante el tiempo de tratamiento con DBI (tres meses) no hemos notado influencia desfavorable sobre la médula ósea ni alteraciones en el hepatograma. Las biopsias hepáticas efectuadas en 12 casos, antes y durante el tratamiento, no permiten inferir que DBI lesione el hepatocito.

Consideramos que en este momento del análisis de nuestro ensayo clínico con DBI es conveniente puntualizar dos aspectos fundamentales que el empleo de este agente medicamentoso plantea: Su acción hipoglucemiante y los efectos colaterales que provoca.

En lo que al primer aspecto concierne, la dosis requerida por la generalidad de nuestros pacientes para lograr un efecto hipoglucemiante útil fué casi siempre superior a la publicada en otras experiencias^{5, 6, 7}.

La particular fisonomía clínica de los casos seleccionados para este ensayo podría, al menos en parte, explicar esta discordancia.

Los controles seriados glucémicos y glucosú-

ricos nos han permitido observar que la acción de DBI no es muy prolongada, por lo cual debe administrarse fraccionado en cuatro dosis diarias.

La cantidad de insulina que es posible reemplazar con DBI es variable de un paciente a otro.

En nuestro grupo de diabéticos infanto-juveniles la dosis mínima de insulina que pudo ser reemplazada fué de 10 unidades diarias (caso 1) y la máxima de 80 unidades (caso 2), con un promedio de 30 unidades diarias.

En un solo diabético infanto-juvenil pudo ser reemplazada totalmente la insulina, aunque en todos ellos DBI demostró su acción hipoglucemiante. La evidente disparidad entre las unidades de insulina que es posible sustituir por DBI en diabéticos infanto-juveniles podría explicarse si se pudiera probar que algunos de los pacientes de este grupo tienen cierta cantidad de insulina endógena.

La experimentación indica que DBI no ejerce efecto hipoglucemiante en perros pancreato-privos¹².

En cambio, en nueve pacientes adultos (casos 10 al 18), que no habían respondido a las sulfamidas hipoglucemiantes, pudo sustituirse totalmente por DBI la cuota de insulina. En uno de ellos (caso 13), DBI compensó satisfactoriamente en dosis promedio de 200 mg. diarios a una paciente de cuarenta y cuatro años que requería habitualmente 100 unidades de insulina por día.

Los requerimientos diarios de DBI alcanzaron a un promedio de 250 mg., llegando en algunos pacientes a 300-400 mg. y en un caso de excepción a 600 mg.

Una vez obtenida la estabilización, los requerimientos de la droga permanecieron constantes, no observándose pérdida de la eficiencia por acostumbramiento en el lapso de tres meses que ha durado este ensayo.

La mayor prueba de la eficiencia de DBI la tuvimos en un diabético juvenil con insulino-resistencia (caso 9), en quien fué posible reducir la insulina diariamente administrada de 800 a 40 unidades, con dosis progresivamente crecientes de DBI, que alcanzaron hasta 600 mg.

Al interrumpir DBI, reapareció con caracteres similares la insulino-resistencia.

El otro aspecto fundamental que debemos destacar se refiere a la incidencia y magnitud de efectos colaterales que DBI ha provocado en nuestros pacientes.

El mayor obstáculo que se presentó en la práctica fué la elevada frecuencia de manifestaciones irritativas a nivel del aparato digestivo.

Estos síntomas, además de interferir en el cumplimiento correcto de las prescripciones dietéticas modificando la ingesta, absorción y digestión (sea por náuseas, vómitos, diarreas, etcétera), obligaron a una diaria y permanente vigilancia de todos los pacientes.

En el caso 9, diabético infanto-juvenil con insulino-resistencia, a quien se suministrara DBI

durante dos meses y medio, en dosis diarias oscilando entre 500-600 mg., la aparición de albuminuria (0,25 g. por 1.000), cilindruria, hematuria y edemas de tipo renal, obligaron a la interrupción de la medicación, retrogradando rápidamente los síntomas renales.

En otro diabético lábil (caso 6), que se controlaba satisfactoriamente con 250 mg. de DBI y una reducción del 50 por 100 en sus requerimientos habituales de insulina, la aparición de frecuentes vómitos determinó la instalación de una acidosis grave.

RESUMEN Y CONCLUSIONES.

1. Se analiza la experiencia recogida en el Servicio de Nutrición y Endocrinología del Instituto General San Martín, de La Plata (República Argentina), utilizando hydrochloride de N¹ beta - phenethyl - formamidinyl imino - urea (DBI), nuevo hipoglucemiante oral, no sulfamidado, en el tratamiento de la diabetes sacarina.

2. Los 20 pacientes a quienes se suministró la droga fueron seleccionados por pertenecer al tipo infanto-juvenil, o por presentar insulino-resistencia, o por haber fracasado en ellos las sulfamidas hipoglucemiantes, y recibieron DBI por periodos que oscilaron entre ocho y noventa días, en dosis medias de 250 mg. diarios, con un mínimo de 100 mg. y un máximo de 600 mg. diarios.

3. El efecto hipoglucemiante de DBI se puso de manifiesto en todos los pacientes en grado variable, permitiendo sustituir insulina en ocho diabéticos infanto-juveniles en dosis que oscilaron entre 10 y 80 unidades diarias, llegando en uno de los diabéticos de este grupo a reemplazarla totalmente.

4. En nueve de los 11 diabéticos adultos en quienes las sulfodrogas habían sido ineficaces, fué en cambio posible reemplazar íntegramente la cuota de insulina, llegando a sustituir en un caso 100 unidades diarias.

5. En un diabético infanto-juvenil con insulino-resistencia fué posible reducir los requerimientos insulínicos diarios de 800 a 40 unidades administrando 500-600 mg. de DBI por día.

6. En este ensayo clínico se observó una elevada incidencia de efectos colaterales, ocurriendo la mayoría de ellos en el aparato digestivo (repugnancia, náuseas, vómitos, diarreas, etcétera), resistentes a la medicación sintomática instituída e inclusive a la queratinización de las tabletas.

7. Los efectos colaterales del DBI limitan las posibilidades actuales de su aplicación fuera de condiciones de la más estricta investigación clínica.

8. En razón de que DBI ha demostrado su efecto hipoglucemiante en los 20 diabéticos de esta serie, seleccionados por estar todos ellos fuera del alcance de otros agentes orales, sería deseable una pronta modificación de su estruc-

tura química, que permitiera la eliminación de los efectos colaterales indeseables, facilitando su empleo en mayor escala clínica.

Agradecemos al doctor HARVEY S. SADOW, director de Investigaciones de U. S. Vitamin Corporation, el suministro de DBI para realizar este ensayo clínico, y a su representante en la Argentina, Casimiro Polledo, S. A., las gestiones efectuadas para la normal provisión del medicamento.

BIBLIOGRAFIA

1. UNGAR, G., FREEDMAN, L. y SHAPIRO, S.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 95, 190, 1957.
2. WILLIAMS, R. H., TYBERGHEIN, J., HYDE, P. y NIELSEN, R. Metabolism, 6, 311, 1957.
3. TYBERGHEIN, J. y WILLIAMS, R.—By attention of Departments of organic Chemistry and Pharmacology U. S. Vitamin Corporation N. York City.
4. NIELSEN, R., SWANSON, H., TANNER, D. y WILLIAMS, R. H. From the University of Washington School of Medicine, Department of Medicine, Seattle, Washington.
5. POMERANZE, J. F., FUJII, H. y MOURATOFF, G.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 95, 193, 1957.
6. KRALL, L. y CAMERINI DÁVALOS, R.—Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 95, 345, 1957.
7. POMERANZE, J.—J. Clin. Endocr. and Metab., 9, 1.011, 1957.
8. CAÍÑO, H. V. CABARROU, A., BIANCHI, N. y PINTADO, O.—Rev. Clin. Esp., 56, 30, 1957.
9. CABARROU, A. y CAÍÑO, H. V.—Día Médico, 1.622, 1956.
10. CAÍÑO, H. V. y CABARROU, A.—Día Médico, 91, 1956.
11. ASHKAR, E., BURRIER, C. y PERALTA RAMOS, M. C. DE.—Presentado Soc. Arg. Biol., 10-IV-1958. Suplem. Sem. Med., del núm. 3.364, 2, 29-IV-1958.
12. PENHOS, J. C. y BLAQUIER, J. A.—Presentado Soc. Arg. Biol., 10-IV-1958. Suplem. Sem. Med. del núm. 3.364, 2, 29-IV-1958.
13. WILLIAMS, R. H., TANNER, D. C. y ODELL, W. D.—Diabetes, 7, 87, 1958.

SUMMARY

1. An analysis is given of experimental data collected in the Department of Nutrition and Endocrinology, Instituto General San Martín, de la Plata, Argentine, by using N¹ beta phenethyl formamidinyl-imino-urea hydrochloride (DBI), a new oral, non-sulfa hypoglycaemic drug, in the treatment of diabetes mellitus.

2. The 20 patients receiving the drug were selected either because they belonged to the infanto-juvenile type, or exhibited insulin-resistance or because hypoglycaemic sulfonamides had not proved effective; they received DBI for periods varying from 8 to 90 days in mean doses of 250 mg. daily, the minimum being 100 mg. and the maximum 600 mg. daily.

3. The hypoglycaemic effect of DBI became apparent in every patient in varying degree. Thus, it was possible partly to substitute it for insulin in 8 infanto-juvenile diabetes in doses ranging between 10 and 80 daily units, and in one diabetic in this group the substitution was complete.

4. In 9 of 11 diabetics in whom sulfa drugs had not been effective, it was possible to substitute entirely the insulin dose; in a case substitution involved 100 daily units.

5. In a infanto-juvenile diabetic with insulin-resistance, it was possible to cut down daily insulin requirements from 800 to 40 by administering 500-600 mg. of DBI daily.

6. In this clinical trial a high incidence of side effects was detected, for the most part on

the digestive tract (aversion to food, nausea, vomiting, diarrhoea, etc.), which were resistant to the symptomatic treatment used and even to enteric-coating of tablets.

7. The side effects of DBI limit the present possibilities of its use strictly to conditions of clinical research.

8. In view of the fact that DBI has proved effective as a hypoglycaemic drug in 20 patients of this series selected because they all fell outside the scope of other oral drugs, a prompt modification of its chemical structure capable of eliminating the untoward side effects and thus facilitating its use on a larger clinical scale is to be desired.

ZUSAMMENFASSUNG

1. Es wird ein neues, orales Mittel (Hydrochloride de N¹ beta phenethylformamidinyl-imino-urea) (DBI) (kein Sulphamid) zur Senkung des Blutzuckers besprochen und die mit dieser Behandlung gesammelten Erfahrungen im Servicio de Nutrición y Endocrinología del Instituto General San Martín, in La Plata (Argentinische Republik) einem eingehenden Studium unterzogen.

2. Zur Behandlung wurden 20 Patienten auserwählt. Sie gehörten entweder dem Kinder und jugendlichen Typ an, oder waren Insulinresistent, oder für blutzuckersenkende Sulphamide nicht ansprechbar. Die DBI Verabreichung erfolgte zwischen 8 und 90 Tagen, durchschnittlich in einer Dosis von 250 mg. täglich, wobei weder eine Mindestdosis von 100 mg. noch eine maximale Dosis von 600 mg. täglich überschritten wurde.

3. Ein blutzuckersenkender Effekt des DBI verschiedenen Grades wurde bei allen Patienten beobachtet. Bei 8 Diabetikern im Kindes- oder Jungendalter konnten 10 bis 80 Einheiten der täglichen Insulindosen ersetzt werden und bei einem Diabetiker sogar der gesamte Insulinbedarf.

4. Bei den 11 Diabetikern die auf Sulphadrogen nicht ansprachen, war es bis 9 möglich die Insulinquote durch DBI vollständig zu ersetzen. Einer dieser Fälle hatte einen Insulinbedarf von 100 Einheiten täglich.

5. Bei einem jugendlichen Diabetiker mit Insulinresistenz, war es möglich durch Verabreichung von 500 bis 600 mg. DBI täglich, den Insulinbedarf von 800 auf 40 Einheiten täglich herabzusetzen.

6. Im Laufe dieser Untersuchungen wurde ein hoher Prozentsatz von Nebenwirkungen beobachtet, die sich in überwiegender Mehrzahl auf den Verdauungsapparat beschränkten (Ekel, Brechreiz, Erbrechen, Durchfall, usw.) und weder durch symptomatische Medikamente noch verhornte Tabletten zu beeinflussen waren.

7. Die Möglichkeit einer DBI Verabreichung muss angesichts dieser Nebenwirkungen auf Fälle von genauester klinischer Untersuchung beschränkt bleiben.

8. Jedoch in anbeacht des blutzuckersenkenden Effektes bei diesen 20 Diabetikern, welche auf Grund ihrer Unansprechbarkeit anderen oralen Mitteln gegenüber für diesen Versuch gewählt wurden, wäre es zu begrüßen, wenn die chemische Struktur der Droga so geändert werden könnte, dass die unerwünschten Nebenwirkungen ausblieben und somit ein ausgedehnteres Bereich für die Verwendbarkeit des Medikaments geschaffen würde.

RÉSUMÉ

1. On analyse l'expérience recueillie dans les Services de Nutrition et Endocrinologie de l'Institut Général San Martín, de la Plata (Rep. Argentine), en utilisant hydrochloride de N¹ beta phénethyl formamidinyl - amino - urea (DBI), nouveau hypoglucémiant oral, non sulfamidé dans le diabète sacarine.

2. Les 20 malades à qui on administra la drogue, furent choisis parcequ'ils appartenaient au type infanto - juvénile, parcequ'ils présentaient insulino-résistance ou parceque les sulfamides hypoglucémiantes avaient échoué; ils reçurent DBI par périodes qui oscillèrent entre 8 et 90 jours à des doses moyennes de 250 mg. par jour, avec un minimum de 100 mg. et un maximum de 600 mg. quotidien.

3. L'effet hypoglucémiant du DBI se fit sentir chez tous les malades, à un degré variable, permettant de remplacer l'insuline chez 8 diabétiques infanto-juvénile à des doses qui vont de 10 à 80 unités par jour, arrivant chez un des diabétiques de ce groupe à remplacer totalement l'insuline.

4. Dans 9 cas, sur 11 diabètes adultes où les sulfodrogues avaient échoué, il fut possible de remplacer totalement la dose d'insuline, arrivant même en un cas à remplacer 100 unités d'insuline par jour.

5. Chez un diabétique infanto-juvénile insulino-résistant, il fut possible de réduire les demandes insuliniques quotidiennes de 800 à 40 unités, en administrant 500-600 mg. de DBI par jour.

6. Dans cette expérience clinique, on observa une forte incidence d'effets collatéraux, la plupart se produisant dans l'appareil digestif (répugnance, nausées, vomissements, diarrhées, etc.) résistants à la médication symptomatique instituée et même à la kératinisation des tablettes.

7. Les effets collatéraux du DBI limitent les possibilités actuelles de son application hors des conditions de la plus stricte investigation clinique.

8. Etant donné que le DBI a démontré son effet hypoglucémiant dans les 20 diabétiques de cette série, choisis parceque tous étaient hors de la portée d'autres agents oraux, il serait utile de modifier rapidement sa structure chimique permettant l'élimination des effets collatéraux indésirables et facilitant son plus grand emploi en clinique.