

SULFONILUREIAS

LUÍSA SAGREIRA

Faculdade de Medicina de Lisboa. Centro Policlínico de Almada.

RESUMO

A terapêutica oral da diabetes é uma componente importante na sua abordagem, e que nos últimos anos tem sido alvo de grande interesse, no aprofundar do estudo dos seus mecanismos de acção ao mesmo tempo que se esclarece a fisiopatologia da diabetes tipo II. Ela é no entanto um complemento que tem que ser enquadrado num conjunto mais vasto. Assim o diabético tem que ser educado no sentido de participar activamente para a obtenção de um bom equilíbrio, quer no que diz respeito à autovigilância, quer na aquisição de hábitos de higiene, exercício físico regular e regime alimentar adequado.

SUMMARY

Oral antidiabetic therapy

Oral antidiabetics are an important aspect of treatment in many diabetics and in the last few years with new developments in the knowledge of type II diabetes physiopathology, there has been a lot of interest in their actions mechanisms. Oral therapy is nevertheless a mere complement which needs to be fitted into a wider group of measures: diabetics have to receive education to become active participants striving for good control, through selfmonitoring, regular physical exercise and adequate diet and general hygienic measures.

INTRODUÇÃO

A terapêutica oral da diabetes tem hoje um largo uso, tendo-se iniciado em 1955, com o emprego da primeira sulfonilureia, a carbutamida.

As sulfonilureias são derivados das sulfamidas, e o seu uso na terapêutica da diabetes resultou de se ter verificado o efeito hipoglicemizante destas, aquando da sua aplicação na terapêutica da febre tifóide.

Usam-se na diabetes não insulino dependente, mas há ainda controvérsia, não estando bem esclarecido o seu modo de acção na melhoria dos níveis glicémicos, principalmente os seus mecanismos de acção extrapancreática.

MECANISMOS DE ACÇÃO DAS SULFONILUREIAS

As sulfonilureias têm a nível **pancreático** um efeito B citotrópico, que se caracteriza por uma estimulação da produção de insulina endógena.

Assim, em pancreatectomizados estas drogas são desprovidas de acção, o mesmo se verificando nas situações de diabéticos com grave insulino carência como é o caso da diabetes insulino dependente, em que estas drogas não estão, portanto, indicadas.

Inicialmente foi referido também um provável efeito trófico sobre os ilhéus, com proliferação das células B, mas que não se veio a confirmar.

A natureza e mecanismo íntimo da resposta das células B à terapêutica com sulfonilureias continua no campo da investigação.

É sabido que o efeito pancreático de estimulação da insulino-secreção aumenta com os níveis de glicemia, sendo pois mais marcado o seu efeito em situação de hiperglicemia.

Verifica-se que este efeito é marcado inicialmente, mas transitório, havendo nas primeiras semanas aumento das insulinémias e baixa das glicémias, mas, a longo prazo as glicémias continuam baixas, com provas de sobrecarga à glicose oral francamente melhoradas, e as insulinemias deixam de estar altas, passando a níveis semelhantes aos que havia antes do início do tratamento.

Em resumo, mantém-se o efeito hipoglicemizante, mas com valores de insulinemias não aumentados, o que tem levado a que se conclua que, nesta 2.ª fase, não é o efeito B citotrópico que prevalece, mas sim os efeitos extrapancreáticos das sulfonilureias.

Outra interpretação, talvez melhor, para este fenómeno é a de que deixa de haver resposta insulinosecretora marcada, isto é, insulinémias altas, não por deixar de se fazer sentir o efeito B citotrópico, mas em consequência de os níveis glicémicos, estimuladores da insulino-secreção, serem agora mais baixos.

Os **mecanismos de acção extra-pancreática** das sulfonilureias são mal conhecidos e é sobre esta área que recai fundamentalmente a investigação recente. Salientamos alguns dos mecanismos mais importantes que têm sido referidos.

As sulfonilureias aumentam a sensibilidade dos receptores celulares para a insulina e também eventualmente o seu número.

As sulfonilureias diminuem a resistência periférica à insulina, por potenciação desta a nível post-receptor.

Por outro lado as sulfonilureias diminuem a produção hepática de glicose.

HIPERGLICÊMIA NA D.N.I.D.
— ACÇÃO DAS SULFONILUREIAS

Na diabetes não insulínica (DNID) a hiperglicemia resulta fundamentalmente da produção hepática aumentada de glicose, de uma deficiente insulínica secreção, bem como de uma marcada resistência periférica à acção da insulina.

A hiperglicemia do jejum, que se verifica na DNID, está fundamentalmente dependente da glicogenólise e da gluconeogénese, com produção hepática de glicose aumentada.

As sulfonilureias têm um papel específico na correcção desta hiperglicemia matinal, na medida em que, por acção a nível receptor e pós-receptor hepático, favorecem a acção supressora da insulina na produção hepática de glicose.

Por outro lado, a hiperglicemia que se verifica no período pós-prandial, na DNID, resulta de uma baixa utilização periférica de glicose, principalmente a nível muscular, por um mecanismo de resistência periférica à insulina.

Efectivamente a utilização da glicose no período pós-prandial é um fenómeno eminentemente insulínica independente e assim, quer a carência relativa de insulina por deficiente insulínica secreção, quer a resistência periférica à sua acção, são mecanismos responsáveis pela hiperglicemia.

Também aqui as sulfonilureias têm um papel específico, quer pelo seu efeito B citotrópico pancreático, quer pela sua acção periférica, a nível pós-receptor, diminuindo a insulínica resistência.

DADOS FARMACOLÓGICOS

As sulfonilureias são absorvidas por via oral, circulando ligadas a albumina plasmática.

São posteriormente metabolizadas no fígado e eliminadas por via renal e, menos significativamente, por via biliar.

Em caso de haver alteração da função renal o seu uso obriga a um cuidado redobrado, pelo perigo de acumulação e hipoglicemia grave, com excepção da gliquidona, que é quase exclusivamente metabolizada e eliminada por via hepatobiliar.

É ainda de não esquecer que, em relação aos níveis circulantes, há uma grande variação individual.

No quadro I apresentamos algumas das principais sulfonilureias e suas características.

Das de 1.^a geração referimos apenas 3 sulfas:

— a carbutamida por ter sido a primeira introduzida, embora posteriormente viesse a ser retirada por causar aplasia medular.

— a tolbutamida por ter sido durante muito tempo a menos tóxica e a de que há maior experiência clínica e experimental.

— e a clorpropamida por ainda hoje ser muito utilizada, apesar de ser, das que se usam actualmente, aquela em que são referidas mais acções acessórias. Por ter uma duração de acção que chega às 60 horas e por ser exclusivamente de eliminação renal, pode dar hipoglicemias graves, e isso é particularmente perigoso nos idosos e insuficientes renais, por outro lado, e por ter efeito antidiurético é também grave nos idosos e insuficientes cardíacos.

As de 2.^a geração têm os mesmos mecanismos de acção que as anteriores, no entanto parece que a sua acção a nível post-receptor é mais marcada, sendo mais eficazes em reduzir a insulínica resistência. Estas sulfonilureias têm vantagens em relação às de 1.^a geração, pois têm maior eficácia terapêutica, obtendo-se o mesmo efeito hipoglicemizante com doses muito menores, são mais potentes e têm além disso menor tempo de acção, menor semivida e menor efeito cumulativo. São praticamente desprovidas de efeitos acessórios.

Das 5 sulfonilureias de que dispomos, salientamos:

— a glibenclamida que é largamente usada em todo o mundo, é muito potente, em doses baixas, pois 5 a 10 mg são tão eficazes como 1000 mg de tolbutamida. Além disso é pouco tóxica, referindo-se como risco apenas as hipoglicemias.

— a glipizida é semelhante à anterior, embora menos potente e com uma menor duração de acção, conforme quadro I.

— a glibornurida.

— a gliclazida que, além dos seus efeitos hipoglicemizantes, tem a particularidade de ter uma acção antiadesividade e antiagregante plaquetária, o que é de grande interesse dado que a diabetes é uma situação que se acompanha de graves alterações hemorreológicas. É por isso proposta na prevenção da microangiopatia diabética.

— a gliquidona, que por ter eliminação principalmente hepática, será a de preferir em situação de perturbação da função renal.

As sulfonilureias são mais eficazes na redução da hiperglicemia pós-prandial se forem administradas antes das refeições. As de efeito mais prolongado, como a clorpropamida,

QUADRO I

Princípio Activo	Acção	Posologia	Apresentação	Nome Comercial
1.^a Geração				
Carbutamida	24-36 h	500-1500 mg	Comp. 500 mg	Nadisan
Clorpropamida	24-60 h	125- 500 mg	Comp. 250 mg	Diabinese
Tolbutamida	6-10 h	500-3000 mg	Comp. 500 mg 1000 mg	Artosin Rastinon
2.^a Geração				
Glibenclamida (Gliburida)	12-24 h (semi-vida < 3 h)	1,25-20 mg	Comp. 2,5 mg e 5 mg	Daonil Semi-daonil Euglucon Semi-Euglucon
Glipizida	10-16 h (semi-vida = 4 h)	1,25-15 mg	Comp. 2,5 mg e 5 mg	Glibenese Minidiab
Glibonurida	16-24 h	12,5-100 mg	Comp. 25 mg	Glutrid
Gliclazida	10-20 h (semi-vida 10 h)	80-240 mg	Comp. 80 mg	Diamicron
Gliquidona	12-16 h	30-120 mg	Comp. 30 mg	Glurenor

são administradas numa toma diária, mas as mais recentes, dado que tem um efeito de mais curta duração devem ser fraccionadas em 2 ou 3 tomas diárias.

INDICAÇÕES

As sulfonilureias são usadas na diabetes não insulino-dependente quando não se consegue um bom equilíbrio metabólico apenas com o exercício físico e o regime alimentar adequado.

Na indicação desta terapêutica consideram-se como factores de êxito (de acordo com Krall e Marble) tratar-se de uma diabetes diagnosticada depois de 40 anos de idade, com menos de 10 anos de evolução, em doentes com excesso ponderal na fase de diagnóstico, cujas glicemias plasmáticas em jejum sejam inferiores a 200 mg/dl, sem história prévia de cetoacidose, em doentes com boa aderência à terapêutica dietética e ainda, naqueles diabéticos tipo II que estando a fazer insulina, se equilibrem com doses inferiores a 20-30 unidades por dia.

Em Portugal, em 1959, P. Lisboa e col., ao fazerem os primeiros ensaios terapêuticos da fenformina, destacaram desde logo a importância das biguanidas na redução do peso corporal e por isso a sua indicação preferencial nos diabéticos obesos. Hoje é já clássica a indicação das sulfonilureias na DNID normoponderal e das biguanidas na DNID com excesso de peso. É de assinalar que, no entanto, na terapêutica oral, se dá preferência a uma terapêutica combinada, associação de sulfonilureia e biguanida, pois, além de se potenciarem, os efeitos secundários são sempre menos marcados quando se utilizam pequenas doses de vários princípios activos com acção sinérgica, do que uma dose alta de apenas um deles isoladamente. Além disso, pelos mecanismos de acção já citados, e dado que as sulfonilureias reduzem a insulino-resistência periférica, estão perfeitamente indicadas nos obesos.

Antes da escolha e prescrição de um antidiabético oral é obrigatória a indicação de um regime alimentar adequado, isoladamente, pelo menos por um período de 3 a 4 semanas, e só posteriormente, se necessário, se associará a terapêutica oral.

A aderência dos doentes ao regime dietético é indispensável, e é a falta desta, muitas vezes que está na base da chamada falência aos antidiabéticos.

Efectivamente há na terapêutica oral uma falência, dita primária, rara, que se estabelece precocemente, e resulta de se tratar de diabéticos insulino-dependentes, que não foram diagnosticados como tal, até porque, por vezes, nalguns casos a carência se estabelece mais lentamente, mas em que a insulino-terapia é obrigatória.

Muito mais frequentemente há casos de falência secundária à terapêutica oral. Trata-se de situações em que há um bom equilíbrio metabólico inicial com esta terapêutica, que posteriormente deixa de ser eficaz. Efectivamente à medida que a duração da diabetes aumenta assiste-se a uma percentagem significativa de casos em que isto sucede, sendo o equilíbrio metabólico conseguido cada vez pior.

Esta percentagem não está bem estabelecida, pois é um número muito difícil de apurar, variando de autor para autor e de acordo com inúmeras variáveis. Para dar uma ideia de como esse número é significativo referimos, de acordo com Lebovitz e Feinglos, uma falência em 25% dos doentes submetidos durante 5 anos a esta terapêutica. Krall refere porém, em doentes submetidos durante mais de 20 anos a esta terapêutica, um bom equilíbrio metabólico.

Alguns destes casos são falsas falências e se se conseguir a colaboração no cumprimento do regime alimentar volta-se a obter o equilíbrio desejado.

Mas, noutros casos, a alimentação está a ser adequada, já se atingiram as doses máximas de antidiabéticos orais (sulfonilureia + biguanida) e o equilíbrio continua mau. Ter-se-à que encarar outra atitude terapêutica, que não deve ser protelada.

Será de ponderar a transição para insulino-terapia ou tentar a associação sulfonilureia e insulina, que era uma associação classicamente condenada, mas que entrou *em moda* recentemente. A sua base teórica é a recuperação da resposta insular à sulfonilureia, pela descida da glicemia de jejum com uma dose baixa de insulina de efeito prolongado dada ao deitar, como desenvolveremos mais adiante.

Para uma melhor definição da situação clínica, nos casos de falência à terapêutica oral, pode-se fazer a determinação do peptídeo-C basal ou após sobrecarga com glucagon, que nos indicará se há ou não capacidade insulino-secretora residual.

Na DNID há também circunstâncias intercorrentes em que há indicação para insulino-terapia transitória, como seja a cetoacidose, gravidez e lactação, cirurgia, doenças infecciosas graves, tuberculose pulmonar e outras, suspendendo-se então a terapêutica oral.

SULFONILUREIAS E SEU USO CLÍNICO

O tratamento com sulfonilureias, que é sempre precedido de dietoterapia, deve iniciar-se com doses baixas, subindo gradualmente até à dose necessária à obtenção de um bom equilíbrio. Posteriormente a dose de manutenção eficaz é em geral inferior a esta.

Se, de uma forma um pouco grosseira, considerarmos que as sulfonilureias se equivalem em efeito terapêutico, comprimido a comprimido, independentemente da dosagem, podemos dizer que para uma dose inicial por vezes basta meio comprimido por dia e que para a dose máxima não se deve exceder três comprimidos por dia, qualquer que seja a sulfa considerada.

Além disso, os doentes devem ter indicação para, em período de aglicósúria permanente ou perfis glicémicos baixos, reduzirem a dose, por exemplo, meio comprimido de 3 em 3 dias, pelo risco de hipoglicemia.

A hipoglicemia provocada pelas sulfonilureias é grave, prolongada com risco de recorrência nos 2 a 3 dias seguintes, pelo que, o coma hipoglicémico pelas sulfonilureias, obriga a internamento hospitalar de 3 a 5 dias, com soros glicosados a 10% em infusão contínua e vigilância apertada, até que haja uma hiperglicemia persistente. Esta situação resulta de uma estimulação B prolongada, tornada independente da continuada presença da sulfa, como se de um insulinoma transitório se tratasse.

Por outro lado a hipoglicemia provocada pela sulfonilureia estabelece-se lentamente, por descida suave da glicemia que não desencadeia descarga de catecolaminas. Manifesta-se assim por um quadro de neuroglicopenia, não precedido pelos sinais de alarme adrenérgicos conhecidos.

È, nalguns casos, fatal e, noutros, pode deixar sequelas graves. O perigo aumenta quando se utilizam doses altas ou quando se trata de sulfonilureias de duração de efeito mais prolongado. Situações que se acompanhem de alteração da função renal ou hepática, por levarem a acumulação, constituem contra-indicação relativa ao seu uso, pelo maior perigo de hipoglicemia.

Os idosos constituem um dos grupos de risco mais importante, pelo que é neles de particular importância não usar doses excessivas. Há casos de diabéticos idosos cuja pseudo-demência senil se cura pela redução ou suspensão da sulfa

que fazia em excesso, e era responsável por uma situação de hipoglicémia crónica mantida.

Correm também mais risco os mal nutridos, os indivíduos que por qualquer motivo deixaram de se alimentar ou os que iniciaram uma terapêutica com medicamentos potenciadores do efeito das sulfonilureias.

No uso clínico destas drogas importa pois saber que há inúmeros medicamentos que interferem com os antidiabéticos orais, quer potenciando quer antagonizando os seus efeitos.

De entre os que potenciam, podendo favorecer o aparecimento de hipoglicemias, além do álcool citaremos os salicilatos, fenilbutazona, cumarínicos, clofibrato, inibidores da MAO, bloqueantes B adrenérgicos, alopurinol, sulfamidas, tetraciclina, etc.

De entre os que antagonizam, podendo levar a situações de desequilíbrio hiperglicémico, citaremos os corticóides, hormonas tiroideias, tiazidas, furosemide, contraceptivos, glucagon, heparina, hidantoína, indometacina.

EFEITOS SECUNDÁRIOS

O maior risco da terapêutica com sulfonilureias são as graves hipoglicemias que já referimos, que não são um efeito acessório, mas que resultam dum *exagero* do seu efeito terapêutico, na maioria dos casos por sobredosagem.

Podem no entanto surgir efeitos secundários, no decurso desta terapêutica, que por vezes obrigam à suspensão do medicamento, mas que em geral desaparecem diminuindo a posologia.

Citaremos os efeitos gastrointestinais, que são os mais frequentes e incluem náuseas, vômitos, diarreia e dores abdominais. Pode ainda surgir icterícia colestática nas primeiras 6 semanas de tratamento, mais frequentemente com a clorpropamida.

As manifestações cutâneas, que também são mais frequentes nas primeiras 6 semanas de tratamento, podem incluir prurido, reacções maculo-papulosas, reacções de fotossensibilidade, eritema tóxico e dermatite esfoliativa.

As manifestações hematológicas, também raras, mas mais frequentes com a clorpropamida, podem-se traduzir por leucopénia, agranulocitose, anemia hemolítica e aplasia medular.

Retenção hídrica com hiponatremia de diluição também pode surgir, com a clorpropamida. Este efeito antidiurético, que não está esclarecido se é por aumentar a libertação de hormona antidiurética ou por favorecer a sua acção periférica, já tem sido usada na clínica em certos casos de diabetes insípida. Pelo contrário noutras sulfonilureias tem sido descrita uma acção diurética.

É ainda de referir a reacção tipo disulfiram ao álcool (efeito Antabuse) que ocorre quase exclusivamente com a clorpropamida, surgindo, cerca de 20 minutos após a ingestão de álcool, rubor facial súbito acompanhado de outras manifestações como cefaleias, sensação de embriaguez, náuseas, taquicardia.

Pyke e col. em 1978 consideraram esta reacção como um possível marcador genético de um subgrupo muito especial dentro da DNID, com transmissão autosómica, e, potencialmente, menor risco de microangiopatia, o que estudos posteriores não confirmaram.

Durante anos relacionou-se o uso das sulfonilureias com uma cardiomiotoxicidade aumentada, em consequência de um célebre e controverso estudo prospectivo policêntrico universitário-U.G.D.P., levado a cabo nos E.U.A.. Este efectivamente estabelecia uma maior morbidade e mortalidade cardiovascular nos diabéticos a fazer tolbutamida, o que não

se veio a confirmar, tendo-se verificado haver inúmeros factores que contribuíram para uma análise deturpada dos resultados.

TERAPÊUTICA COMBINADA — SULFONILUREIA E INSULINA

Esta associação terapêutica, que se usa actualmente no tratamento da diabetes tipo II, é uma das áreas que nos últimos anos tem despertado grande interesse, continuando a ser objecto de investigação clínica.

A associação de insulina e sulfonilureias, em caso de falência destas, é referida desde há alguns anos, como alternativa à transição que dantes se fazia para insulino-terapia isolada.

De acordo com Allen, alguns DNID não se equilibram com sulfonilureias, porque não têm uma capacidade insulino-secretora adequada, e também não se equilibram com insulino-terapia, porque têm uma marcada insulinoresistência. Para estes casos propõe a combinação sulfa + insulina, como sendo melhor que qualquer uma delas isoladamente.

Uma insulina de efeito intermédio ou prolongado, em dose baixa, ao deitar, diminui a produção hepática de glicose durante a noite, com redução da hiperglicemia de jejum.

A sulfonilureia administrada durante o dia, estimula a resposta insulínica endógena à hiperglicemia pós-prandial e, por outro lado, por acção a nível post-receptor, melhora a utilização periférica de glicose e diminui a insulinoresistência.

O melhor equilíbrio glicémico obtido resulta mais de uma melhor acção, quer hepática quer periférica, da insulina, potenciada pelas sulfas, do que propriamente de uma maior insulino-secreção. No entanto, os autores referem que também é importante que ainda haja capacidade insulino-secretora, pois, caso, isso não se verifique, esta terapêutica associada provavelmente não irá ser eficaz. Estamos então perante uma transição para DID e indicação para insulino-terapia isolada.

Pelo contrário, se estivermos perante um diabético tipo II, obeso, com marcada insulinoresistência, hiperinsulinismo, e que apresente um mau equilíbrio metabólico, com glicemias de jejum elevadas, sob terapêutica oral máxima, não faz sentido transitar para insulina. Se o fizéssemos assistiríamos a doses de insulina progressivamente crescentes — 30, 60, 70 unid/dia, e o equilíbrio continuaria inalterável, com glicemias de jejum de 200 ou 300 mg/dl. Neste caso de «falsa» falência, o que é obrigatório é perder peso, insistir no cumprimento de uma dieta com restrição calórica. Se, apesar disso, se mantiver o desequilíbrio metabólico a associação sulfa + insulina estará indicada, porque aquela, levando a diminuição da insulinoresistência, conduz a um melhor equilíbrio com doses de insulina significativamente mais baixas.

Esta terapêutica associada, tanto tem sido aplicada nos doentes que faziam terapêutica oral e, por falência desta, se associou insulina, como se tem usado em doentes com DNID que estavam mal equilibrados com terapêutica exclusivamente insulínica e em que, a associação da sulfa, conduziu, com redução da dose, a um melhor equilíbrio glicémico.

A ideia generalizada é de que a terapêutica combinada é útil no melhor equilíbrio da DNID nalguns doentes, sendo, nesses casos, melhor do que cada uma delas isoladamente.

BIBLIOGRAFIA

ALLEN B.T., FEINGLOS M.N., LEOVITZ H.E. — Treatment of Poorly Regulated Non-Insulin-Dependent Diabe-

- tes Mellitus with Combination Insulin-Sulfonylurea. Arch. Intern Med., 1985, vol. 145, 1900-1903.
- ASMAL A. C., MARBLE A. — Oral Hypoglycemic Agents. Drugs, 1984, vol. 28, 62.
- CALDEIRA J.C., ANDRÉ O.N., LISBOA P.E. — Terapêutica Oral da Diabetes Mellitus. Rev. Port. Clin. Terap., 1975, vol. 145.
- CHARBONNEL B. — Sulfonylurées. Données nouvelles sur le mode d'action. Indications thérapeutiques. Diabète et Métabolisme (Paris), 1988, vol. 14, 377-385.
- FERNEL R.E. — Oral Hypoglycemic Agents. Medical Clinics of North America, 1988, vol. 72, n.º 6, 1323-1335.
- GJESSING H.J., DAMSGAARD E.M. MATZEN L.E., FROLAND A., FABER O.K. — Reproducibility of B-cell Function Estimates in Non-Insulin-Dependent Diabetes. Diabetes Care, 1987, vol. 10, n.º 5, 558-562.
- GROOP P.H., STENMAN S., SALORANTA C., TOTTERMAN K.J., FYHRQUIST F., MELANDER A. — Comparison of Pharmacokinetics, Metabolic Effects and mechanisms of Action of Gluburide and Glyozide during Long-Term Treatment. Diabetes Care, 1987, vol. 10, n.º 6, 671-678.
- GUTNIAK M., KARLANDER S.G., EFENDER S. — Glyburide Decreases Insulin Requirement, Increases B-Cell Response to Mixed Meal, and Does not Affect Insulin Sensitivity: Effects of Short-and long term Combined Treatment in Secondary Failure to Sulfonylurea. Diabetes Care, 1987, vol. 10, n.º 5, 545-554.
- KOLTERMANN O.G. — Longitudinal Evaluation of the effects of Sulfonylurea Therapy in Subjects with Type II Diabetes Mellitus. The American Journal Of Medicine, 1985, vol. 79 (suppl. 3B), 23-32.
- KRALL L.P. — Oral Hypoglycemic Agents. Joslin's Diabetes Mellitus, 1985, 12.º ed. Lea and Febiger, Philadelphia.
- KRALL L.P. — Sulfonylurea Therapy. The Diabetes Annual 4, 1988, K.G.M.M. Alberti and L.P. Krall ed.
- KRALL L.P. — The Oral Hypoglycemic Compounds: Sulfonylureas. World Book of Diabetes in practice, 1988, vol. 3, L.P. Krall Ed.
- LAURENCE A.M., ABRAIRA C. — New Modalities in Diabetes Treatment. The American Journal of Medicine, 1988, vol. 85 (suppl. 5A).
- LEBOVITZ H.E. — Clinical Utility of Oral Hypoglycemic Agents in the Management of patients with Noninsulin-Dependent Diabetes Mellitus. The American Journal of Medicine, 1983, vol. 75, n.º 5B, 94-99.
- LEBOVITZ H.E. — Oral Hypoglycemic Agents. The Diabetes Annual 1, 1985, K.G.M.M. Alberti and L.P. Krall ed.
- LEBOVITZ H.E. — Oral Hypoglycemic Agents. The Diabetes Annual 3, 1987, K.G.M.M. Alberti and L.P. Krall ed.
- LEBOVITZ H.E. — Newer Non-Sulfonylurea Agents for the Management of Hyperglycemia in patients with N.I.D.D.M. The Diabetes Annual 4, 1988, K.G.M.M. Alberti and L.P. Krall ed.
- LEBOVITZ H.E. — Newer Agents in the Management of Hyperglycemia in Type II Diabetes Mellitus. World Book of Diabetes in Practice, 1988, vol. 3, L.P. Krall, ed.
- LISBOA P.E., CASTEL BRANCO N., SÁ MARQUES M.M. — Primeiros Ensaios de Terapêutica deambulatória da Diabetes pela Fenetildiguanida. J. do Médico, 1959, vol. 850, 61-72.
- RIFKIN H., BERNSTEIN G. — The treatment of type II Diabetes Mellitus. World Book of Diabetes in Practice, 1988, vol. 3, L.P. Krall ed.

Pedido de Separatas:
Luisa Sagreia
Serviço Med. IV
Faculdade de Medicina de Lisboa
1600 Lisboa