

TRASTORNOS DEL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN NEFROPATIAS

FAUSTO GARMENDIA, M. ISABEL ROJAS, HÉCTOR VALDIVIA,
BRAULIO LORENA y ROBERTO GARCÍA *

INTRODUCCION

La diabetes mellitus no es la única entidad clínica en la que se presenta intolerancia a los hidratos de carbono. Similares alteraciones se han encontrado en pacientes portadores de cirrosis hepática (1, 2) hiperlipemia esencial, síndrome de Cushing, acromegalia, tirotoxicosis, inanición, feocromocitoma (3), eclampsia, administración de diuréticos (4, 5, 6, 7) trastornos electrolíticos, especialmente hipopotasemia, hipertensión arterial (5) insuficiencia renal (4, 5) ciertas enfermedades neoplásicas (7, 8) etc.

Un capítulo muy interesante es el que corresponde a los trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono en los nefrópatas. Myers y Bailey (10) en 1916 fueron los primeros en llamar la atención al respecto; posteriormente Hamman y Hirschman en 1917 (11), reportaron una alteración en la tolerancia a la glucosa de estos pacientes, sin poder explicar la naturaleza del fenómeno. La incógnita se mantiene hasta la actualidad

pese a las numerosas investigaciones realizadas en este campo.

En el presente estudio, hemos efectuado tres diferentes tests con el objeto de evaluar el metabolismo de los hidratos de carbono en pacientes nefrópatas con y sin retención nitrogenada.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 174 personas del sexo masculino, sin antecedentes familiares de diabetes.

A. *Controles*: 91 sujetos normales, a 58 de los cuales se efectuó el test standard de tolerancia a la glucosa (TST), a 49 el test intravenoso de tolbutamida (TT) y a 10 el test de glucagón (TG).

B. *Nefrópatas*: 83 pacientes, que no recibieron diuréticos o corticoides por lo menos 7 días antes de las pruebas. Se les subdividió a su vez, de acuerdo a las cifras de creatinina en:

1. Nefrópatas con insuficiencia renal (CIR): 55 pacientes cuya cifra de creatinina fue mayor de 2 mg/100 ml. En 28 se practicó el TST, en 18 el TT y en 10 el TG.

2. Nefrópatas sin insuficiencia renal (SIR): 28 pacientes con cifras de

* Departamento de Medicina Humana, Programa Académico de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos y Servicio Julián Arce, Hospital Dos de Mayo, Lima, Perú.

creatinina menores de 2 mg/100 ml. En 16 se practicó el TST y en 16 el TT.

Todos los sujetos recibieron, durante por lo menos 3 días antes de cada prueba, una alimentación con un mínimo de 300 gr. de hidratos de carbono al día. Todos estuvieron en ayunas durante las 12 horas previas a cada prueba. Las determinaciones de glicemia se hicieron por duplicado según el método de Somogyi-Nelson (12, 13, 14).

Test standard de tolerancia a la glucosa (TST):

Se administró 100 gr. de glucosa en dosis oral única disueltos en 300 cc. de agua. Se obtuvieron muestras de sangre venosa a los 0, 30, 60, 90, 120 y 180 minutos. Se aplicaron los criterios dados por Fajans y Conn (15) para la evaluación de las curvas de glicemia, considerando como normales a aquellas que presentaron las siguientes cifras: basal entre 60 y 100 mg, 100 ml. no mayor de 160, 135 y 110 mg/100 ml. a la hora, 90 y 120 minutos respectivamente.

Test de Tolbutamida:

Previa extracción de la muestra basal, se inyectó rápidamente por vía intravenosa 1 gr. de tolbutamida (Rastinón) en 20 cc. de agua destilada. Seguidamente se tomaron muestras a los 20, 30, 60, 90 y 120 minutos. Para la evaluación de las curvas de glicemia se usaron tanto los criterios de Unger y Madison (16), como las modificaciones de Lorena y Garmendia (17). Los primeros consideran que a los 20 minutos deben observarse cifras menores del 80% de la basal, siendo entre 80 y 84% dudoso de normalidad,

y a los 30 minutos, no menor del 77%, no dando importancia al valor de los 60 minutos. Los segundos han tenido en cuenta, que en el test de tolbutamida son importantes tanto el descenso como la recuperación de la glicemia. Lorena y Garmendia han concebido la posibilidad de explorar estos dos aspectos, mediante el "índice de tolbutamida" para cuya obtención se utilizan los valores absolutos de glicemia. Este índice es el resultado de la suma del descenso en miligramos de la glicemia a los 20 minutos y el ascenso desde ese momento hasta los 60 minutos. Esto se puede calcular fácilmente, mediante la siguiente suma algebraica, la que puede dar un resultado negativo o positivo.

$$\text{Glicemia basal} + \text{Glicemia a los } 60' - 2 (\text{Glicemia a los } 20')$$

En los sujetos normales, el índice de tolbutamida promedio es 57.40 ± 25.79 y en los pacientes diabéticos es 7.05 ± 18.69 . El índice expresa un test de tolbutamida normal cuando está por encima de 28 y es anormal cuando está por debajo de 22. Entre 23 y 28 es dudoso.

Test de Glucagón:

Fue realizado inyectando 1 mg. de esta sustancia por vía endovenosa, previa extracción de la muestra basal. Luego se obtuvieron muestras a los 15, 30, 45, 60 y 90 minutos. Las curvas se evaluaron según el criterio que considera a los 30 minutos una elevación de 30 a 90 mg, 100 ml. debiendo a los 90 minutos haber retornado a nivel basal (18).

Los dosajes de creatinina fueron hechos por el método de Folin-Wu (19) siendo los valores normales entre 1 y 2 mg/100 ml.

RESULTADOS

Test Standard de Tolerancia a la Glucosa (TST).

Como se puede observar en la Tabla 1 y Fig. 1, los nefrópatas sin insuficiencia renal (SIR) presentaron cifras promedio significativamente mayores que los controles desde los 90 hasta los 180 minutos y los nefrópatas con insuficiencia renal (CIR), valores aún más elevados que los primeros durante la prueba.

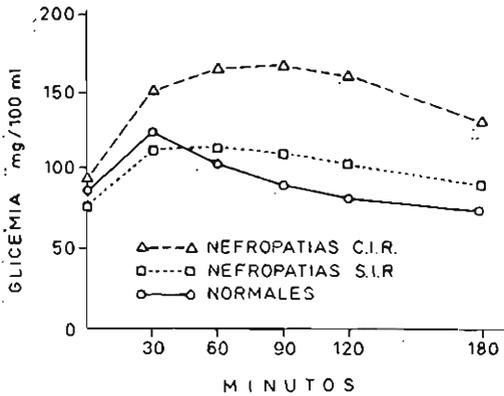


Fig. 1. Test de tolerancia de la glucosa. Comparación de las curvas promedio de los normales, nefrópatas con insuficiencia renal (CIR) y sin insuficiencia renal (SIR).

Test de Tolbutamida (TT).

Vemos en la Tabla 2 y Fig. 2, que aplicando los criterios de Unger y Madison ya señalados, las curvas halladas en los nefrópatas son aparentemente normales; sin embargo, comparando con los controles, la diferencia de promedios fue estadísticamente significativa a los 20 y 30 minutos, mostrándose una menor caída de la glicemia y una curva de recuperación lenta. No se observaron dife-

rencias significativas de los grupos de nefrópatas entre sí.

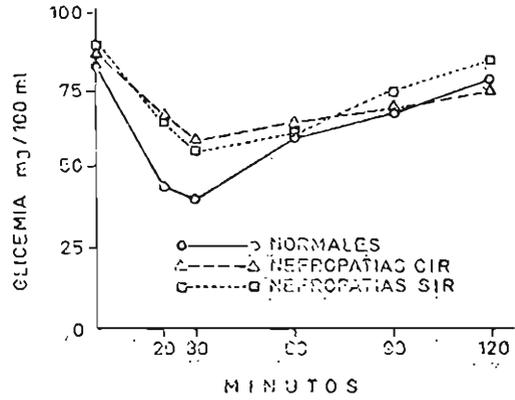


Fig. 2. Test de tolbutamida. Comparación de las curvas promedio de los normales, pacientes con insuficiencia renal (CIR) y sin insuficiencia renal (SIR).

El índice de tolbutamida (Figura 3) permitió también la diferenciación de manera significativa entre los nefrópatas y los controles, no siendo esto posible entre los nefrópatas de ambos grupos.

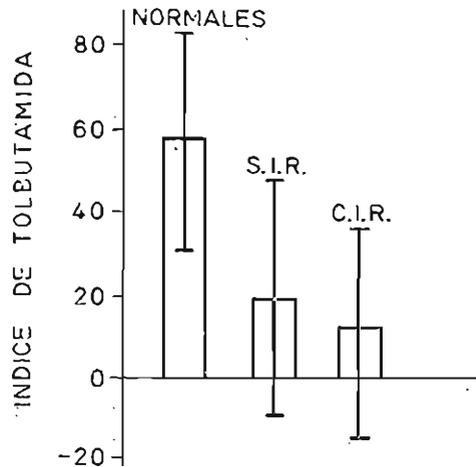


Fig. 3. Índice de tolbutamida. Cifras promedio ± IDS. Comparación entre normales, pacientes con (CIR) y sin insuficiencia renal (SIR).

Tabla N° 1. Test standard de tolerancia a la glucosa

| Minutos | Valores promedio de glicemia (mg./100 ml.) | | | Valor estadístico de la diferencia de promedios (P) | | | |
|---------|---|----------------|----------------|--|-----------|--------|--------|
| | C.I.R. | Normales | S.I.R. | C.I.R.-N. | S.I.R.-N. | C.I.R. | S.I.R. |
| 0 | 92.14 ± 20.11 | 83.50 ± 13.30 | 80.25 ± 12.89 | < .05 | .4 - .3 | < .05 | |
| 30 | 150.70 ± 35.72 | 122.40 ± 23.00 | 113.50 ± 24.92 | < .001 | .2 - .1 | < .05 | |
| 60 | 164.30 ± 51.93 | 104.60 ± 24.40 | 113.00 ± 29.11 | < .001 | .3 - .2 | < .001 | |
| 90 | 165.70 ± 56.05 | 93.60 ± 19.90 | 110.10 ± 23.25 | < .001 | < .01 | < .001 | |
| 120 | 158.60 ± 67.34 | 83.20 ± 17.00 | 102.80 ± 22.15 | < .001 | < .001 | < .01 | |
| 180 | 128.20 ± 48.97 | 74.60 ± 14.40 | 92.80 ± 22.67 | < .001 | < .001 | < .02 | |

Tabla N° 2. Test de tolbutamida

| Min. | Valores promedio | | | Valor estadístico de la diferencia de promedios (P) | | | |
|----------------------|------------------|---------------|---------------|--|-----------|---------|----------|
| | C.I.R. | Normales | S.I.R. | C.I.R.-N. | S.I.R.-N. | C.I.R. | S.I.R. |
| (mg/100 ml) Glicemia | 0 | 89.77 ± 15.72 | 83.57 ± 12.20 | 91.12 ± 13.67 | .2 - .1 | .2 | .8 |
| | 20 | 70.77 ± 16.28 | 44.73 ± 16.02 | 67.87 ± 17.87 | < .001 | < .001 | .7 - .6 |
| | 30 | 59.58 ± 15.19 | 40.57 ± 11.69 | 57.60 ± 15.34 | < .001 | < .001 | .7 |
| | 60 | 64.22 ± 17.92 | 62.32 ± 10.33 | 63.00 ± 9.41 | .8 | .8 | .8 |
| | 90 | 69.37 ± 18.16 | 69.18 ± 12.07 | 75.57 ± 8.93 | .98 | .1 | .3 - .2 |
| | 120 | 75.33 ± 18.37 | 78.63 ± 12.43 | 84.06 ± 9.38 | .6 | .1 | .1 |
| I = | 11.44 ± 25.71 | 57.40 ± 25.79 | 18.50 ± 28.35 | < .001 | < .001 | .5 - .4 | |
| Porcentaje * | 20 | 78.86 ± 15.38 | 53.80 ± 16.76 | 74.52 ± 16.67 | < .001 | < .001 | .5 - .4 |
| | 30 | 66.66 ± 12.54 | 48.85 ± 12.94 | 63.20 ± 15.97 | < .001 | < .001 | .5 |
| | 60 | 70.74 ± 11.40 | 74.96 ± 11.94 | 69.53 ± 8.14 | .8 | .7 - .6 | .7 |
| | 90 | 77.10 ± 10.73 | 86.15 ± 9.81 | 82.03 ± 6.20 | .02 - .01 | .2 | .2 - .1 |
| | 120 | 84.26 ± 15.56 | 95.02 ± 15.40 | 92.93 ± 7.34 | .02 | .6 | .1 - .05 |

I = Índice de tolbutamida.

* En relación a la cifra basal.

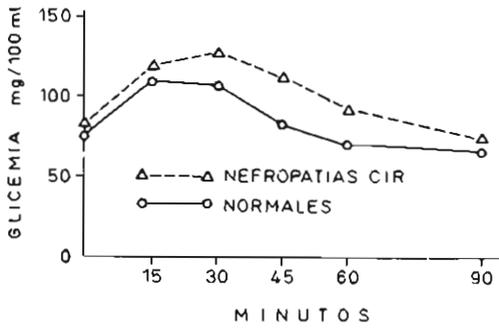


Fig. 4. Test de glucagón. Comparación de las cifras promedio de los normales y los pacientes con insuficiencia renal (CIR).

Test de Glucagón (TG).

La respuesta de los nefrópatas al glucagón (Tabla 3 y Fig. 4) fue mayor y más sostenida que la de los normales, siendo la diferencia de promedios estadísticamente significativa entre los 30 y 60 minutos, conservándose todos dentro de los límites señalados como normales.

Creatininemia y glicemia.

Se intentó hacer una correlación individual de las cifras de creatinina y gli-

cemia de los pacientes nefrópatas. Para ello se tomó como punto de comparación el valor de las 2 horas en el TST, el indi-

416

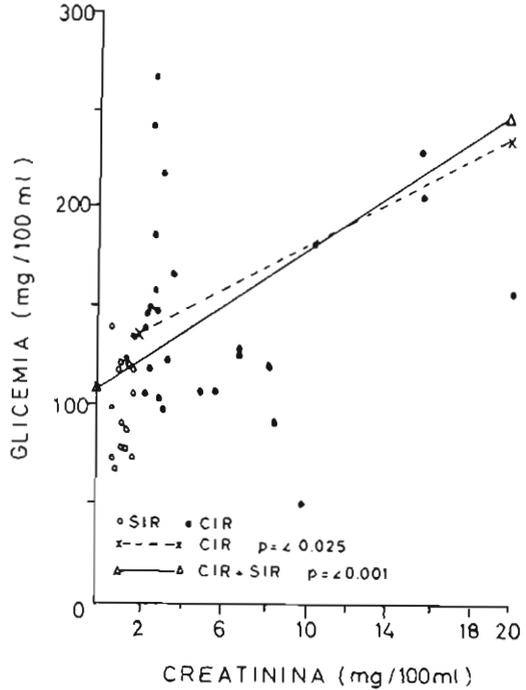


Fig. 5. Correlación entre la creatininemia y la cifra de glicemia a las 2 horas del test standard de tolerancia de la glucosa en los nefrópatas sin (SIR) y con insuficiencia renal (CIR).

Tabla Nº 3. Test de glucagón

| Minutos | Valores promedio de glicemia (mg./100 ml.) | | Valor estadístico de la diferencia de promedios (P) |
|---------|--|---------------|---|
| | C.I.R. | Normales | C.I.R. - N. |
| 0 | 84.00 ± 12.22 | 76.60 ± 12.58 | .3 - .2 |
| 15 | 120.4 ± 13.32 | 111.0 ± 12.40 | .2 - .1 |
| 30 | 128.6 ± 19.45 | 106.4 ± 21.78 | .01 |
| 45 | 111.4 ± 15.04 | 84.00 ± 13.97 | .005 |
| 60 | 90.00 ± 16.54 | 72.20 ± 9.31 | .01 |
| 90 | 74.40 ± 18.93 | 65.60 ± 9.83 | .3 - .2 |

ce de tolbutamida y el valor de los 30 minutos en el TG. Únicamente se observó una correlación estadísticamente significativa comparando la creatininemia y el valor de la glicemia a las 2 horas del test de tolerancia de la glucosa. Considerando al grupo CIR, $p = < 0.025$ y tomando la suma de los 2 grupos (CIR + SIR) $p = < 0.001$. Ver Fig. N° 5.

DISCUSION

En el presente estudio hemos comprobado que existen marcadas diferencias en las respuestas a los diferentes tests por parte de los nefrópatas y los normales. Vemos así que, frente al test standard de tolerancia a la glucosa (TST), el grupo con insuficiencia renal (CIR) presentó una gran respuesta hiperglicémica que se mantuvo más allá de la tercera hora. Esta respuesta concuerda con lo reportado por Cerletty (20), Westervelt (21, 22), Cohen (23), Klink (24), Tchobrcutsky (33) y otros (25, 26, 27, 28, 29). El test de tolbutamida evidenció una respuesta menor, con pobre capacidad de recuperación por parte de los nefrópatas, al igual que lo hallado por Cerletty (20) y Cohen

(30), recordando, aunque no exactamente, la respuesta a la tolbutamida de los pacientes diabéticos. Si realizamos una comparación de las curvas halladas en nuestros nefrópatas, con la de los diabéticos de Lorena (1), vemos que los nefrópatas, a pesar de presentar una disminución lenta, conservan aún su capacidad de recuperación desde la primera hora, lo cual no sucede con los diabéticos. Esto no implica que el test de tolbutamida en los nefrópatas sea normal, como reporta O'Brien (31); pero sí que podría ser un método útil para diferenciar a los diabéticos de los azcémicos pseudodiabéticos.

Si recordamos que las sulfomilureas ocasionan una liberación de insulina por el páncreas (32), se podría pensar que existe un defecto en dicha liberación como sugieren algunos autores (24, 27), pero Cerletty (20), Tchobrcutsky (33), y Hampers (34) han comprobado que la secreción de la insulina frente a los estímulos mencionados es normal y aún elevada en la insuficiencia renal crónica (35), habiéndose sugerido en cambio (36, 37) que habría una degradación disminuida de insulina. En relación a esto último, Wildberger (38) ha comprobado que los extractos de riñón e hígado, principales sitios de degradación de insulina (39, 40), pierden su capacidad inactivadora de insulina en las ratas nefróticas.

En el test de glucagón también hemos hallado diferencias significativas entre los pacientes CIR y los controles. Pudimos apreciar una elevación máxima a los 30 minutos con una lenta capacidad de recuperación en los nefrópatas, aunque siempre dentro de límites considerados como normales, al igual que los hallazgos de otros autores (19, 24, 33, 41, 42). Estos hallazgos sugieren la existencia de

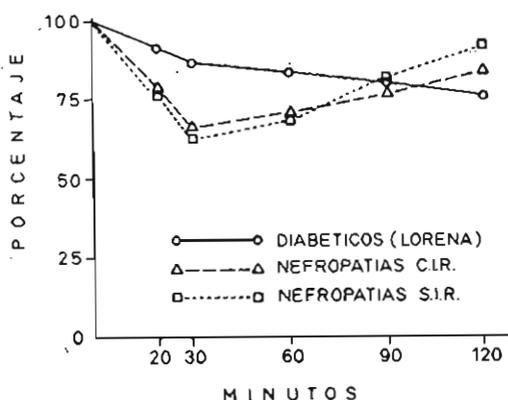


Fig. 6. Comparación del test de tolbutamida en pacientes diabéticos del trabajo de Lorena (1) y los pacientes nefrópatas del presente estudio, con insuficiencia renal (CIR) y sin insuficiencia (SIR).

una buena reserva de glucógeno y una adecuada glicogenolisis, siendo los nefróticas más sensibles al glucagón que los normales. Sabiendo que el glucagón se degrada sobre todo a nivel hepático, pancreático y renal por proteólisis (43), esta hipersensibilidad podría ser explicada también por una menor degradación, o simplemente es otra expresión de la menor capacidad de metabolizar la glucosa extracelular. La mayoría de investigaciones demuestran que hay una adecuada producción de insulina y ella puede estar aún elevada en los pacientes nefróticas, debiéndose aceptar que existe algún factor que limita su actividad biológica a nivel del metabolismo celular periférico (21, 44). Se han sugerido diversas teorías para explicar este hecho patológico: metabolitos antagónicos, disturbios electrolíticos, producción de somatotrofina y movilización anormal de ácidos grasos libres.

Buscando la existencia de un metabolismo antagónico se han estudiado los efectos de la hemodiálisis repetida en el metabolismo de la glucosa de los pacientes urémicos (41, 45). Se encontró que la intolerancia a la glucosa hallada en un principio, era mejorada con la hemodiálisis y que los niveles de insulina se incrementaban aún más después de este procedimiento, sugiriendo la existencia de un factor dializable, que inhibiría la liberación de insulina o aumentaría su degradación. Hutchings (42) demostró, en pacientes tratados con diálisis intermitente, que las alteraciones metabólicas halladas, no se debían a inactividad o desnutrición. Varios autores (20, 41) han demostrado que la úrea no es el inhibidor a que se hace referencia anteriormente, aunque existen reportes de Hutchings (42) y Perkoff (46) que sostienen lo contrario. Se sabe también que la somato-

trofina no juega papel en esta alteración pues se halla elevada de manera inconstante (29). En cuanto al rol de los ácidos grasos se ha visto que no tienen mayor significación (41, 42) a pesar de que antes se les daba importancia (47).

Sagild (48) realizó estudios de tolerancia a la glucosa en sujetos normales, en los cuales indujo una depleción de potasio mediante la administración de resinas de intercambio iónico. Encontró que se producía una disminución en la desaparición de glucosa en sangre, que se normalizaba cuando lo hacían los niveles de potasio. Observó, además, que el promedio de desaparición de la glucosa, después de la administración de insulina, no sufría cambios significativos con la depleción de potasio. En base a esto, sugirió que la hipopotasemia disminuía la producción de insulina endógena. Grodsky (49), utilizando una preparación de páncreas perfundido de rata, encontró que la administración de potasio (8 mEq L) estimulaba la producción de insulina a la manera del glucagón, independientemente de la disponibilidad de glucosa. Spergel (50, 51) ha encontrado que, además de respuestas anormales a la sobrecarga de glucosa, los pacientes urémicos exhiben una disminución del potasio total intercambiable. La administración oral de potasio no sólo corrigió esta depleción sino que también normalizó la tolerancia a la glucosa de los mismos pacientes y elevó el nivel de insulina endógena. Como dato importante mencionaremos que el potasio sérico no se encontró alterado a pesar de la disminución total del ión. Rabinowitz (52) reportó la existencia de hiperglicemia en patología intestinal que cursa con hipopotasemia, Rappaport y Hurd (53) han encontrado que la intolerancia a la glucosa inducida por tiazidas, mejora o es prevenida con

la administración de suplementos de potasio. Por otra parte, García Gonzales y colaboradores (3), hallaron incremento en las curvas de glicemia en sujetos normales, diabéticos e hipertensos, ante la administración de tiazidas, encontrando, paradójicamente, una mejoría de las mismas en los pacientes nefrópatas. Esto mismo han encontrado Valdivia, Garmendia y Dávila (4) administrando Furseimida. Conn (54) resaltó la importancia de la relación directa entre hipopotasemia y curvas anormales de glicemia en pacientes que habían sido considerados hipertensos esenciales, en los cuales encontró evidencia de un aldosteronismo primario. La alteración metabólica de la glucosa se corrigió con la administración de potasio. Según éste autor, dicha disminución de la tolerancia se debe a una inhabilidad de las células beta para liberar rápidamente insulina en respuesta a una hiperglicemia, pudiendo repararse este defecto con potasio.

Como resultado de nuestras propias experiencias y de lo discutido en relación a la literatura mundial, creemos que en los nefrópatas, las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono se deben esencialmente a una alteración de la actividad insulínica a nivel de la célula periférica. Queda aún por aclarar qué factor o factores están involucrados en esta alteración. Es muy sugerente que modificaciones electrolíticas de las células, especialmente del ión potasio, juegan un papel predominante en la menor utilización de glucosa a que hemos hecho referencia anteriormente.

RESUMEN

Se estudiaron 174 personas, 91 fueron controles normales, 55 nefrópatas con insuficiencia renal (CIR) y 28 sin insuficiencia renal (SIR). Se realizó el test

standard de tolerancia a la glucosa (TST) en 102, encontrándose una definida intolerancia en los nefrópatas, que fue de mayor grado en el grupo CIR. Las diferencias entre los 3 grupos fueron estadísticamente significativas a partir de los 90 minutos. El test de tolbutamida (TT) realizado en 83 sujetos, mostró una respuesta disminuida con pobre capacidad de recuperación en los nefrópatas. Las curvas halladas permiten una diferenciación con las curvas de diabéticos. El índice de tolbutamida también permitió la diferenciación entre los 3 grupos. El test de glucagón (TG) realizado en 20 sujetos, sugiere la existencia de una glicogenolisis normal en los nefrópatas, que presentaron una respuesta hiperglicémica mayor que los controles. Se observó relación entre la magnitud de la creatinemia de los nefrópatas con el grado de normalidad del test de tolerancia de la glucosa, expresado en términos de la glicemia de las 2 hrs., no así con el test de tolbutamida ni el test de glucagón.

Se discuten los probables mecanismos que explicarían las alteraciones halladas, los cuales favorecen la idea de que existe una menor utilización de la glucosa a nivel celular periférico, resaltándose la importancia de alteraciones electrolíticas intracelulares como el mecanismo más sugerente.

BIBLIOGRAFIA

1. Lorena, B.: Test intravenoso de tolbutamida. Su aplicación en la clínica. Tesis de Bachiller (6124). Lima, 1965.
2. Garmendia, F.: Simposium entre "Diabetes Mellitus". Avances en el diagnóstico. Rev. Viernes Médico 19: 56-62, 1968.
3. Spergel, G.; Bleicher, S. J., y Ertel, N. H.: Carbohydrate and fat metabolism in patients with pheocromocytoma. New England J. Med. 278: 803-9, 1968.

4. García Gonzales, R.; Garmendia, F. y Goldszmidt, M.: Influencia de la hidroklorotiazida sobre el metabolismo de los hidratos de carbono. *An. Fac. Med. Lima*, 49: 279-293, 1966.
5. Valdivia, H.: Garmendia, F. y Dávila, E.: Influencia de la Furseimida en la tolerancia de la glucosa. *Anales de la Facultad de Medicina, Lima* 52: 25-41, 1969.
6. Weller, J. M., y Borondy, M.: Effect of of benzothiadiazine drugs on carbohydrate metabolism. *Metabolism* 14: 708, 1965.
7. Weller, J. M. y Borondy, M.: Effect of furosemide on glucose metabolism. *Metabolism* 16: 532-36, 1967.
8. Marks, P. A., y Bishop, J.: Glucose metabolism in human subjects with neoplastic diseases. *J. Clin. Invest.* 36: 254-64, 1957.
9. Marks, P. A., y Bishop, J.: Glucose metabolism in human subjects with neoplastic diseases. *J. Clin. Invest.* 35: 722-23, 1966.
10. Myers, C. C., y Batley, C. V.: The Lewis and Benedict method for the estimation of blood sugar with some observations obtained in disease. *J. Biol. Chem.* 24: 1479, 1916. Referido por Cerletty (20).
11. Hamman, C., y Hirschman, I. I.: Studies on blood sugar. *Arch. Int. Med.* 20: 761, 1917. Referido por Cerletty (20).
12. Nelson, N. A.: Photometric adaptation of the Somogyi method for the determination of glucose. *J. Biol. Chem.* 153: 375, 1944.
13. Somogyi, M.: Determination of blood sugar. *J. Biol. Chem.* 160: 69, 1945.
14. Somogyi, M.: Notes on sugar determination. *J. Biol. Chem.* 195: 19-23, 1952.
15. Fajans, y Conn, J. W.: The early recognition of diabetes mellitus. *Ann. N.Y. Ac. Sci.* 82: 208-18, 1954.
16. Unger, R. H., y Madison, L. L.: A new diagnostic procedure for mild diabetes mellitus. (Evaluation of intravenous tolbutamide response test). *Diabetes* 7: 455-60, 1958.
17. Lorena, B., y Garmendia, F.: Comunicación personal. 1969.
18. Williams, R.: *Textbook of Endocrinology*. Ed. Saunders, Philadelphia, p. 1968.
19. Folin-Wu, J.: *Biol. Chem.* 3: 81, 1919. (Referido por "Clinical methods for Coleman Junior Spectrophotometer", 1946).
20. Cerletty, J. M., y Engbring, N. H.: Azotemia and glucose intolerance. *Ann. Int. Med.* 66: 1097-1106, 1967.
21. Westervelt, F. B., y Schreiner, G. E.: The carbohydrate intolerance of uremic patients. *Ann. Int. Med.* 57: 266-75, 1962.
22. Westervelt, F. B.: Abnormalecarbohydrate metabolism in uremia. *Am. J. Clin. Nutr.* 21: 423-25, 1968.
23. Cohen, B. D.; Spritz, A. L.; Rubins y Luckey E. H.: Hyperguanidemia and hypoglicemia unresponsiveness in renal disease. *Ann. Int. Med.* 54: 1062, 1961 (Abstract).
24. Klink, D.; Meade, R. C., y Roth, D. A.: Insulin response to glucose in azotemia. *Diabetes* 14: 459, 1965 (Abstract).
25. Beaser B.: Clinical states with decreased glucose tolerance. *J.A.M.A.* 199: 990-91, 1967.
26. Horton, E. S.; Johnson, C. H. y Lebovitz, H. E.: Carbohydrate metabolism in uremia. *Ann. Int. Med.* 68: 63-74, 1968.
27. Luke, R. G.; Dinwoodie, A. J.; Linton, A. L., y Kennedy, A. C.: Fructose and glucose tolerance in uremia. *J. Lab. Clin. Med.* 64: 731-40, 1964.
28. Sagild, U.: Glucose tolerance in acute ischemical renal failure. *Acta Med. Scand.* 172: 405-11, 1962.
29. Wright, A. D.; Lowy, C.; Fraser, T. R.; Spitz, I. M.; Rubinstein, A. H., y Bersohm, I.: Serum growth hormone and glucose tolerance in renal failure. *Lancet* II: 798-800, 1968.
30. Cohen, B. D.; Henriques, K. J. Galloway, J. A. MacMahon, R. E. y Culp. H. W.: Carbohydrate metabolism in uremia: blood glucose response to sulfonylurea. *Diabetes* 15: 520, 1966 (Abstract).
31. O'Brien, J. P., y Sharpe, A. R. Jr.: Abnormal metabolism in renal failure. *Metabolism* 14: 1294-1306, 1965.
32. Butterfield, W. J.; Aab, M. M.; Buckle, A. L.; Chlouveranns, C.; Haley, Y. Mah-

- ler, R. E., y Wichelow, M. J.: The mechanism of action of tolbutamide. Observations on the effects of sulfonylureas on peripheral metabolism in man. *Diabetes* 11 (Suppl): 43, 1962.
33. Tchobroutsky, G.; Collin de l'Hortet, G. Gillis, B.; Rosselin, G. Assan, R.; Freyche, P., y Derot, M.: Metabolisme du glucose dans l'insuffisance rénale. *J. Urol. Nephrol.* 74: 293-309, 1968.
 34. Hampers, C. L.; Soeldner, J. S. Gleason, R. E.; Bayley, G. L.; Diamond, J. A., y Merrill, J. P.: Insuline glucose relationships in uremia. *Am. J. Clin. Nutr.* 21: 414-420, 1968.
 35. Rubinstein, A. H.; Lowy, C.; Welborn, T. A., y Russell, F. T.: Urine insulin in normal subjects. *Metabolism* 16: 234-44, 1967.
 36. Briggs, J. D.; Buchanan, K. D.; Lucke, R. G. y Mc Kiddie, M. G. Role of insulin in glucose intolerance in uremia. *Lancet* 1: 462-64, 1967.
 37. O'Brien, J. P. y Sharpe, A. R. The influence of renal disease on the insulin I-131 disappearance curve in man. *Metabolism* 16: 76-83, 1967.
 38. Wildberger, H. L.; Ricketts, H. T. y Regut, L.: Degradation of insulin by tissue extracts of normal and nephrotic rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 112: 168-70, 1963.
 39. Elgee, N. J.; Williams, R. H. y Lee, N. D. Distribution and degradation studies with insulin I-131. *J. Clin. Invest.* 33: 1252-60, 1954.
 40. Harper H. A. Review of physiological chemistry. Lange Medical Publications. Los Altos, California. U.S.A. 1963.
 41. Hampers, C. L.; Soeldner, J. S.; Doak, P. B. y Merrill, J. P. Effect of chronic renal failure and hemodialysis on carbohydrate metabolism. *J. Clin. Invest.* 45: 1719-30, 1966.
 42. Hutchings R. H.; Hegstrom, R. M. y Scribner, B. H.: Glucose intolerance in patients on long term intermittent dialysis. *Ann. Int. Med.* 65: 275-84, 1966.
 43. Williams, R. H.; Hay, J. S. Jjaden, M. D. Degradation of insulin I-131 and factors influencing it. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 74: 513-27, 1959.
 44. Cohen, B. D. y Horowitz, H. I.: Carbohydrate metabolism in uremia, inhibitions of phosphate release. *Am. J. Clin. Nutr.* 21: 407-13, 1968.
 45. Alfrey, A. C.; Sussman, K. E. y Holmes, J. H.: Changes in glucose and insulin metabolism induced by dialysis in patients with chronic uremia. *Metabolism* 16: 733-40, 1967.
 46. Perkoff, G. T.; Thomas, C. L.; Newton, J. D.; Sellman, J. C., y Tyner, F. H.: Mechanism of impaired glucose tolerance in uremia and experimental hyperazotemia. *Diabetes* 7: 375-80, 1958.
 47. Schalch, D. S. y Kipnis, D. M.: Abnormalities in carbohydrate tolerance associated with elevated plasma non-esterified fatty acids. *J. Clin. Invest.* 44: 2010-20, 1965.
 48. Sagild, U.; Andersen, V. y Andersen, P. B.: Glucose tolerance and insulin responsiveness in experimental potassium depletion. *Acta. Med. Scand.* 169: 243, 1961.
 49. Grodsky, G. M. y Bennet, L. T. Time sequence in the release of insulin: The effect of glucose, glucagon and potassium. *Diabetes* 15: 521, 1966.
 50. Spergel, G.; Schmidt, P.; Stern, A. y Bleicher, S. J.: Effects of hypokalemia on carbohydrate and lipid metabolism in the rat. *Diabetes* 16: 312-18, 1967.
 51. Spergel, G.; Sheldon, S. B.; Goldberg, M.; Adesman, J. y Goldner, M. The effect of potassium on the impaired glucose tolerance in chronic uremia. *Metabolism* 16: 581-85, 1967.
 52. Rabinowitz, P.; Farber, M. y Friedman, B. A depletion syndrome in villous adenoma of the rectum. *Arch. Int. Med.* 109: 265-272, 1962.
 53. Rappaport M. I., y Hurd H. F.: Thiazide induce glucose intolerance treated with potassium. *Arch. Int. Med.* 113: 403-408, 1964.
 54. Conn J. W. Hypertension, the potassium ion and impaired carbohydrate tolerance. *New Eng. J. Med.* 273: 1135-43, 1965.
- Los autores expresan su reconocimiento por la asistencia técnica a las señoritas Elva Fernández y Marina Quiroz.**