

11226
S/A
201
73

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No1
CON MEDICINA FAMILIAR.
OAXACA, OAX.

" INFLUENCIA DE LA GLIBENCLAMIDA SOBRE
REQUERIMIENTOS DE INSULINA INTERMEDIA
EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS ".

Dr. Enrique Reyes González.

Médico no Familiar. Endocrinólogo.

Dr. Victor Marco Antonio Mendoza Chávez.

Médico Residente de 2o. año de Medicina Familiar.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

C O N T E N I D O

I N T R O D U C C I O N

M A T E R I A L Y M E T O D O

R E S U L T A D O S

C U A D R O S

D I S C U S I O N

C O N C L U S I O N E S

B I B L I O G R A F I A

INTRODUCCION.

En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 1, la secreción de insulina endógena juega un papel relevante para el control de la glucemia, - por consiguiente es lógico suponer que la estimulación de ésta secreción endógena de insulina mediante la administración de sulfonilurea pueda tener utilidad.

En el presente trabajo se trata de demostrar que la administración de glibenclamida a - los pacientes tratados con insulina de acción - intermedia, constituye un enfoque práctico para el control de la hiperglucemia, en función de - que ésta combinación terapéutica, podría reducir significativamente los requerimientos diarios - de insulina, con la mejoría subsecuente de los niveles de glucemia.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron veinte pacientes adultos de la consulta externa del Servicio de Endocrinología de la C.H.G.Z.# 1 con M.F. en Oaxaca; con Diabetes Mellitus tipo 1, con un tiempo promedio de evolución de once y medio años, en una - escala de cuatro a veinticuatro años.

Once del sexo masculino y nueve del femenino, con edad promedio de 55.4 años, mínimo de - treinta y uno y máximo de setenta y cinco años.

Diez pacientes presentaban sobrepeso, encontrándose en peso ideal nueve y subnormal uno.

Todos los individuos recibieron instrucción sobre aspectos básicos de Diabetes Mellitus y se les practicó: Historia clínica, exámenes de laboratorio: Glucemia, urea, creatinina, colesterol, ácido úrico, uroanálisis, estudio de fondo de ojo. En aquellos que lo ameritaron, se efectuó valoración cardiológica y odontológica.

En la primera fase del estudio (un mes), se estableció una frecuencia de consulta de cada dos semanas, bajo tratamiento con insulina de acción intermedia en una dosis matutina o dos inyecciones mañana y noche, aunado a medidas dietéticas, higiénicas y ejercicio.

En la segunda etapa de la investigación (tres meses), se proporcionó un esquema terapéutico a base de insulina intermedia más glibenclamida de 15 a 30 mg. diariamente.

Para la determinación de glucosa en sangre, se utilizó la Prueba A-Gent para glucosa UV de Abbott Laboratories y Analizador Bicromático Abbott, por medio del procedimiento ABA-100 con filtros 340/380 y factor de calibración de 0.5

Los pacientes del presente estudio se calificaron como diabéticos insulino dependiente, en virtud de que al incluirlos, estaban recibiendo

tratamiento con insulina; pero en todos ellos se reportó el antecedente de falla secundaria a sulfonilureas.

RESULTADOS.

Los cuadros 1,2,3,4,5 y 6 contienen los datos de edad, peso, antecedentes familiares, antecedentes personales, cuadro clínico al inicio del estudio y tiempo de evolución de la diabetes.

En los cuadros 7, 8 y 9 se muestran los niveles de glucemia con la administración de insulina y con insulina mas glibenclamida, señalándose cifras promedio, mínima y máxima de éstas; así como la modificación de glucosa en sangre y requerimientos de insulina intermedia expresados en porcentajes.

Un paciente (caso 18), abandonó el estudio, al inicio del mismo.

La concentración promedio de glucosa en ayunas al iniciar el estudio fué de 163.2 mg/dl; con variaciones de 112.75 a 234 mg/dl; con requerimientos insulínicos de 47.79 unidades en promedio, mínimo de 18.25 y máximo de 96.6 unidades diarias. En la segunda etapa de investigación, al adicionar glibenclamida, las cifras promedio de glucemia cayeron a 151.19 mg/dl; con necesidades de insulina de 40.11 unidades diarias, ambas cantidades, menores a las correspondientes a

la primera etapa.

En 16 pacientes (34.21%), se observó una --
disminución en los requerimientos de insulina al
agregar glibenclamida a su esquema terapéutico.

Del análisis de los resultados obtenidos se
detectó una disminución de las necesidades de u-
nidades de insulina, promedio de 44.42 a 32.78 -
unidades, con una desviación standard de 14.06 y
17.42 y un coeficiente de variación de 0.32 y --
0.53, valores que nos indican la dispersión de -
las variables manejadas en forma independiente.

Con estas variables se obtuvo una covarian-
cia de 215.62 y el coeficiente de correlación --
resultó ser igual a 0.88, que nos indica la exis-
tencia de una correlación lineal mas aceptable -
que en la situación anterior, de lo cual se puede
concluir, que sí se obtiene una disminución de -
las necesidades de insulina en diabéticos al a--
dicionar en el tratamiento glibenclamida.

Las dosis iniciales de glibenclamida de 15
mg. diarios se incrementaron a 20 mg/día en seis
pacientes, a 25 mg/día en cinco, a 30 mg/día en
los ocho restantes para lograr los resultados a-
riba mencionados.

Individualmente en doce pacientes (63.2%), -
disminuyó la glucemia al agregar glibenclamida;-

y en siete (36.8%), aumentó la glucemia en relación a las cifras iniciales. De estos pacientes, la persistencia de hiperglucemia estuvo condicionada a varios factores: en tres casos (1, 11 y 17) situaciones de stress emocional; (caso 5) infección; y (casos 6 y 15), suspensión de la insulino-terapia.

Eliminando los pacientes en los que no fué útil la adición de la glibenclamida para disminuir la glucemia, se obtuvieron los siguientes resultados: La disminución promedio de glucosa en estos doce pacientes fué de 175.20 mg.% a 145.01 mg.% con una desviación standard de 37.07 y 37.69 respectivamente y con coeficientes de variación de 0.21 y 0.26 de las dos variables manejadas en forma independiente. Para establecer la correlación entre estas dos variables se calculó la covariancia resultando igual a 898.75 y con un coeficiente de correlación de 0.64, lo cual indica tomando en cuenta que el número de pacientes es pequeño, que existe una correlación aceptable.

En los casos 12, 20 y 2 (15.78%), se suspendió la insulina, quedándose solo con glibenclamida a dosis de 15, 20 y 30 mg. diarios respectivamente al término del estudio.

Se hizo un análisis del descenso de glucemia provocado por el esquema terapéutico "Insulina -

intermedia más glibenclamida", en relación a : -
 Tiempo de evolución de la diabetes, sexo y peso
 en doce casos; observándose lo siguiente: En nue-
 ve enfermos (75%), con tiempo de evolución com-
 prendido entre seis a diez años se apreció la u-
 tilidad de la adición de glibenclamida al dismi-
 nuir los niveles de glucosa; no se detectó ningun-
 a diferencia en cuanto al sexo y peso.

En lo que respecta al peso el 50% de los pa-
 cientes presentaban obesidad, y el 50% peso ideal,
 considerando en éste grupo a un paciente con 2.5
 kg. por debajo del ideal (caso 11).

La presencia de hipoglucemia fué evidente en
 el 84.21% de los pacientes, sin encontrarse dife-
 rencias significativas entre el tratamiento con -
 insulina (14 casos), y el de insulina más gliben-
 clamida (15 casos). Sin embargo al comparar la --
 dosis de glibenclamida en 16 pacientes, se obser-
 vó hipoglucemia con 30 mg/día en el 56.25%, con -
 20 y 25 mg/día en el 25% y con 15 mg/día en el --
 18.75%.

En este estudio, la hipoglucemia en la mayo-
 ría de los casos puede atribuirse directamente a
 la glibenclamida, en virtud de haberse incremen-
 tado la dosis progresivamente, mientras se dismi-
 nuía la cantidad de insulina. En 16 pacientes ---
 (84.21%) disminuyeron los requerimientos insulí--
 nicos en el rango de 10 a 55 unidades.

(7)

C U A D R O 1

E D A D		
A Ñ O S	C A S O S	P O R C E N T A J E
31-40	3	15 %
41-50	1	5 %
51-60	9	45 %
61-70	4	20 %
71-80	3	15 %

C U A D R O 2

P E S O		
K I L O G R A M O S	C A S O S	P O R C E N T A J E
51-55	4	20 %
56-60	3	15 %
61-65	3	15 %
66-70	6	30 %
71-75	2	10 %
76-80	1	5 %
81-75	1	5 %

C U A D R O 3

ANTECEDENTES FAMILIARES.		
PATOLOGIA	CASOS	PORCENTAJE
Obesidad	4	20 %
Diabetes	8	40 %
Diabetes y obesidad	2	10 %
Hipertensión arterial	4	20 %
Enfermedad vascular cerebral.	4	20 %
Cardiopatía	3	15 %
Neoplasias	4	20 %
Epilepsia	4	20 %

C U A D R O 4

ANTECEDENTES PERSONALES.		
PATOLOGIA	CASOS	PORCENTAJE
Obesidad	7	35 %
Hipertensión arterial	4	20 %
Enfermedad de tiroides	2	10 %
Enfermedad vascular cerebral.	1	5 %
Cardiopatía	3	15 %
Nefropatía	5	25 %
Tuberculosis pulmonar	1	5 %
Quirúrgicos	12	60 %

C U A D R O 5

CUADRO CLINICO AL INICIO DEL ESTUDIO.		
SINTOMAS	CASOS	PORCENTAJE
Poliuria	8	40 %
Polidipsia	6	30 %
Polifagia	6	30 %
Pérdida de peso	6	30 %
Cervicovaginitis	3	15 %
Alteraciones Visuales	9	45 %
Neuropatía periférica	9	45 %
Neuropatía visceral	4	20 %
Astenia	9	45 %
Adinamia	6	30 %
Libido disminuida	7	35 %

C U A D R O 6

TIEMPO DE EVOLUCION DE LA DIABETES.	
AÑOS DE EVOLUCION	NUMERO DE CASOS
1 a 5	1
6 a 10	11
11 a 15	3
16 a 20	2
Más de 20	2

T A B L A 7

PRIMERA ETAPA DE ESTUDIO				
CASO	GLUCEMIA MG/DL	UNIDADES DIARIAS DE INSULINA		
No.	PROMEDIO	MAX.	PROM.	MIN.
1	222.6	110	96.6	85
2	112.75	55	42.5	35
3	160.75	45	40	35
4	148.75	50	47.5	40
5	138.75	50	43.75	35
6	136.75	35	30	25
7	163.5	70	67.5	65
8	163.5	45	37.5	35
9	185.5	50	47.5	40
10	234	75	67.5	60
11	185	55	55	55
12	121.5	20	18.25	15
13	139.75	50	48.75	45
14	160.7	35	28.75	25
15	208.5	60	52.5	45
16	116.45	45	40	35
17	146.33	55	50	45
18	--	--	--	--
19	196.7	65	62.5	60
20	159.2	35	32	25

T A B L A 8

SEGUNDA ETAPA DE ESTUDIO							
CASO	GLUCEMIA MG/DL.	UNIDADES DIARIAS DE INSULINA			MGS. DIARIOS DE GLIBENCLAMIDA		
Nº.	PROMEDIO	MAX.	PROM.	MIN.	MAX.	PROM.	MIN.
1	215.20	110.	110.	110.	30.	22.5	15
2	117.47	20.	16.25	5.	20	20	15
3	178.4	35.	35.	35.	20	21.25	15
4	130.8	40.	27.	15.	30	24	15
5	160.9	45.	41.25	40.	30	22.5	15
6	201.	20.	16.25	15.	30	22.5	15
7	160.94	70.	67.	60.	30	22.5	15
8	178.8	25.	24.	20.	30	21	15
9	152.6	55.	50.	40.	25	20	15
10	112.3	70.	63.75	50.	25	20	15
11	158.75	55.	51.25	50.	30	22.5	15
12	95.05	20.	11.25	00.	20	17.5	15
13	140.	50.	41.66	35.	30	21.6	15
14	118.12	30.	20.	15.	25	20	15
15	170.25	65.	55.	45.	25	21.25	15
16	94.	40.	30.	20.	20	18.33	15
17	156.	30.	27.5	25.	30	18.75	15
18	---	--	--	--	--	--	--
19	194.2	65.	55.	50.	25	19.16	15
20	138.	25.	15.	00.	20	18.75	15

T A B L A 9

MODIFICACION DE GLUCEMIA Y REQUERIMIENTOS DE INSULINA EN LA SEGUNDA ETAPA.				
CASO No.	DISMINUCION DE GLUCEMIA	AUMENTO DE GLUCEMIA	DISMINUCION DE INSULINA	AUMENTO DE INSULINA
	P O R C E N T A J E S			
1	3.33			13.8
2		4.1	61.77	
3		10.17	12.5	
4	12.1		43.16	
5		15.96	5.72	
6		46.98	45.84	
7	1.72		0.75	
8		9.3	22.65	
9	18.0			5.0
10	52.01		5.56	
11	14.2		6.82	
12	21.77		38.36	
13		0.7	14.55	
14	26.5		30.44	
15	18.35			4.76
16	19.28		25.0	
17		6.6	45.0	
18	--	--	--	--
19	1.1		12.0	
20	13.4		53.13	

DISCUSION.

Los resultados del presente estudio en relación a la potencialización de la acción de la insulina por la glibenclamida, para el mejor control de la glucemia, encuentran apoyo en varias publicaciones de la literatura (11,14,16).

Shen y Bressler (17,20,21), han descrito la acción betacitotrópica de las sulfonilureas, y la degranulación de las células beta. Después de estos efectos "agudos" hay un estado refractario de ocho a doce horas; la glibenclamida al parecer es una excepción a este estado refractario. Además se ha insistido en los efectos extrapancreáticos de estos medicamentos (9,10), y en el caso de la glibenclamida la probable producción de una hormona insulínica del intestino que estimule las células beta (23,24,25); se ha sugerido también que la glibenclamida puede ejercer un efecto de supresión directa sobre el hígado para disminuir los niveles basales de la producción de glucosa hepática (3,4,7,15).

Otros autores (14,19), sin embargo, refiere que la combinación de insulina más sulfonilureas en el tratamiento de pacientes con falla secundaria a antidiabéticos bucales, a corto plazo reducen los requerimientos de insulina, pero el uso prolongado no es diferente de la insulínoterapia

sola en cuanto a resultados.

Se ha considerado que los efectos extrapancreáticos de las sulfonilureas tipo glyburide en pacientes con deficiencia de insulina son mínimos y que estos efectos pueden ser mediados a través de un mecanismo de post receptores de insulina(11).

La adición de glibenclamida a insulina en el tratamiento de diabéticos tipo II con pobre control con el antidiabético bucal exclusivamente, puede mejorar ligeramente dicho control. El mecanismo de esta acción se atribuye al menos -- parcialmente a la sulfonilurea que provoca estimulación de la secreción de insulina endógena -- (14,19). Los múltiples estudios sobre el mecanismo de acción de las sulfonilureas parecen apoyar la idea, de que su efecto hipoglucémico esta en relación directa con el incremento de la secreción de insulina (1,13,14). Cuando se administra en forma aguda a animales o al hombre se aprecia elevación de los niveles de insulina (22); ahora bien, es requisito indispensable la presencia de tejido pancreático para que se realice este efecto hipoglucémico de todas las sulfonilureas(12,13). Paradojicamente, sin embargo el tratamiento a largo plazo en animales, con sulfonilureas, origina una marcada disminución de la liberación de insulina después de la estimulación con glucosa o a--

minoácidos (6).

Estudios como el de Duckwort y colaboradores (5), han reportado que los niveles de insulina -- plasmática regresan a los valores previos al tratamiento o disminuyen como resultado de la terapéutica prolongada con sulfonilureas en pacientes diabéticos. Caren y Corbo (2), usando perros pancreatizados encontraron que la tolbutamida -- impedía la hiperglucemia después de la administración de pequeñas dosis de insulina.

Feldman y Lebovitz han demostrado in vitro, -- que el efecto de la insulina sobre el transporte de los carbohidratos en el diafragma de ratones -- normales se potencializa cuando los animales han recibido tratamiento a largo plazo con tolbutamida (8,18).

Independientemente de la aceptación del efecto benéfico de la glibenclamida más insulina intermedia como esquema terapéutico para mejor control de la hiperglucemia; es necesario tener en mente que el respeto a la dieta y ejercicio por sí solos, contribuyen de una manera significativa al buen control de la glucosa sanguínea y de la -- sintomatología en los diabéticos. Los pacientes -- del presente estudio no escaparon de esta consideración

CONCLUSIONES.

En función de los resultados obtenidos en los diecinueve pacientes estudiados por cuatro meses, - y apoyados en los reportes de la literatura, se -- puede señalar que la adición de glibenclamida a la insulínoterapia es útil en el plazo señalado, para abatir las cifras de glucosa en sangre, coadyuvando además a disminuir los requerimientos de insulina administrada.

Esto debe ser corroborado con el seguimiento de un mayor número de pacientes y a un plazo más - prolongado.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Boshell B.R; et al: The effect of sulfonylurea agents on insulin secretion and insulin reserve. In Tolbutamide...After ten years. Amsterdam, Excerpta Medica Foundation. 1967; 10:286.
- 2.- Caren R; Corbo L: The potentiation of exogenous insulin by tolbutamide in depancreatized dogs, J.Clin.Invest. 1957; 36:1546-1550.
- 3.- DeFronzo R.A; et al: New concepts in the pathogenesis and treatment of non insulin dependent diabetes mellitus. Am.J.Med. 1983; 74:52-81.
- 4.- DeFronzo R.A; Simonson D.C: Oral sulfonylurea agents suppress hepatic glucose production in

non insulin dependent diabetic individuals. Diabetes Care. 1984; 7(suppl.1):72-80.

- 5.- Duckworth W.C; Salomon S.S; Kitabchi A.E: Effect of chronic sulfonylurea therapy on plasma insulin and proinsulin levels. J.Clin.Endocrinol. 1972; 35:585-591.
- 6.- Dunbar J.C; Foa P.P: An inhibitory effect of tolbutamide and glibenclamide on the pancreatic islets of normal animals. Diabetologia. 1974; 10:27-35.
- 7.- Feinglos M.N; Lebovitz H.E: Sulfonylurea treatment of insulin independent diabetes mellitus. Metabolism. 1980; 29:488-494.
- 8.- Feldman J.M; Lebovitz H.E: An insulin dependent effect of chronic tolbutamide administration on the skeletal muscle carbohydrate transport system. Diabetes. 1969; 18:84-95.
- 9.- Feldman J.M; Lebovitz H.E: Appraisal of the extrapancreatic actions of sulfonylureas. Arch.-Intern.Med. 1969; 123:314-322.
- 10.- Feldman J.M; Lebovitz H.E: Endocrine and metabolic effects of glybenclamide: evidence for an extrapancreatic mechanism of action. Diabetes. 1971; 20:745.
- 11.- Goldman J; et al: Effect of glyburide on metabolic control and insulin binding in insulin -

- dependent diabetes mellitus. *Diabetes Care*.1984;
(7 suppl.).1:106-112.
- 12.- Gotfredsen C.F: Dynamics of sulfonylurea-induced insulin release from the isolated perfused rat pancreas. *Diabetologia*.1976; 12:339-342.
- 13.- Grodsky G.M; Epstein G.H; et al: Pancreatic action of sulfonylurea. *Fed.Proc.* 1977;36:2714--2719.
- 14.- Groop L; et al: The combination of insulin and sulfonylurea in the treatment of secondary drug failure in patients with type 11 diabetes. *Acta Endocrinol*.1984; 106:97-101.
- 15.- Kolterman O.G; et al: The acute and chronic -- effect of sulfonylurea therapy in type 11 diabetic subjects. *Diabetes*.1984; 33:346-354.
- 16.- Lebovitz H.E; et al: Potentiation of insulin - action: a probable mechanism for the anti-diabetic action of sulfonylurea drugs. *J. Clin. - Endocrinol. Metab*.1977; 45:601-604.
- 17.- Lebovitz H.E; Feinglos M.N: Sulfonylurea drugs: mechanism of antidiabetic action and therapeutic usefulness. *Diabetes Care*.1978;1:189-198.
- 18.- Rafaelsen O.J: Action of oral antidiabetic drugs on carbohydrate metabolism of isolated rat diaphragm. *Metabolism*.1959;8:195-204.
- 19.- Sachse J; et al: Combination therapy with insulin and sulfonylurea in secondary failure of --

- sulfonylurea therapy. Dtsch. Med. Wochenschr. -
1984; 109:419-421.
- 20.- Shen S.W; Bressler R: Clinical pharmacology of
oral antidiabetic agents. New.Engl.J.Med.1977;
296:493.
- 21.- Skillmann T.G; Feldman J.M: The farmacology of
sulfonylurea. Am.J.Med.1981;70:361-372.
- 22.- Yalow R.S; Black H; et al: Comparison of plas-
ma insulin levels following administration of
tolbutamide and glucose.Diabetes.1960;9:356-62.
- 23.- Zermatten A; Felber J.P: Sensitivity to gluco-
se of an intestinal factor stimulating insulin
releaso. Horm.Metab.Res.1974;6:272.
- 24.- Zermatten A; Heptner W; Delaloye B; et al:Extra-
pancreatic effect of glibenclamide: stimulation
of duodenal insulin-releasing activity in man. -
Diabetologia.1977;13:85.
- 25.- Zermatten A; Heptner W; Delaloye B; et al: In-
crease of insulin releasing activity from duode-
nal mucosa after administration of glibenclamide
to rat and man. Diabetologia.1975;11:299.