



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
SECRETARIA DE SALUD

FENFORMIN MAS GLIBENCLAMIDA EN  
DIABETES MELLITUS TIPO II DE DIFICIL  
CONTROL: UTILIDAD EN LA DISMINUCION EN  
EL PESO Y EN LOS LIPOIDOS



TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:  
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA Y DIABETOLOGIA  
PRESENTA LA CANDIDATA  
EULALIA VALDES LIAZ

ASESOR DE TESIS: DR. GUILLERMO FANGHANEL SALMON  
MEXICO, D.F. 1988

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.

## CONTENIDO.-

I.- DIABETES MELLITUS.-	
1) INTRODUCCION	1
2) GENERALIDADES	3
A) INSULINA	4
B) GLUCAGON	5
C) SOMATOSTATINA	6
D) FISIOPATOLOGIA	6
E) ETIOLOGIA	7
F) CLASIFICACION	7
3) ALTERACIONES DE LOS LIPIDOS EN LA DIABETES M.	10
4) HIPOGLUCEMIANTES ORALES	14
II.-FENFORMIN MAS GLIBENCLAMIDA EN DIABETES MELLITUS DE DIFICIL CONTROL:UTILIDAD EN LA DISHINUCION EN EL PESO Y EN LOS LIPIDOS	
1) ANTECEDENTES,HIPOTESIS Y OBJETIVOS	19
2) MATERIAL Y METODOS	21
3) RESULTADOS	23
4) DISCUSION	35
III.- BIBLIOGRAFIA	1

## INTRODUCCION.

ES PRIMORDIAL EL CONOCER LAS VÍAS PRINCIPALES DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y LAS RELACIONES QUE ESTA TIENE CON LAS -- GRASAS Y LAS PROTEÍNAS, PARA ENTENDER LOS TRASTORNOS QUE COMPETEN A - SU METABOLISMO. ( 1 )

CUALQUIER CARBOHIDRATO QUE ES INGERIDO EN LA DIETA ES CONVERTIDO A GLUCOSA. ESTOS CARBOHIDRATOS SON CAPTADOS POR EL HÍGADO, EN DONDE SE LLEVA A CABO SU TRANSFORMACIÓN A GLUCOSA.

PARA SER CAPTADA LA GLUCOSA POR CÉLULAS QUE NO SEAN HEPÁTICAS, NERVIOSAS O ERITROCITOS SE REQUIERE DE LA INSULINA. UNA - VEZ EN LA CÉLULA LA GLUCOSA ES CONVERTIDA A GLUCOSA 6 FOSFATO ( G6P) EL CUAL ES EL COMPUESTO CENTRAL DEL METABOLISMO DE LA GLUCOSA Y QUE PUEDE SER LLEVADO POR UN GRAN NÚMERO DE VÍAS. PARA CONVERTIR LA G6P A GLUCOSA, SE REQUIERE LA PRESENCIA DE UNA ENZIMA, LA GLUCOSA 6 FOSFATASA QUE SOLO SE ENCUENTRA PRESENTE EN EL HÍGADO Y EN EL RIÑÓN. PARTE DE LA G6P SE UTILIZA PARA LA FORMACIÓN DE ELEMENTOS ENERGÉTICOS.

LA G6P ES METABOLIZADA POR MEDIO DEL CICLO DE ---- EMBDEN-MEYERHOF, HASTA FORMAR ÁCIDO PIRÓVICO, EL CUAL EN PRESENCIA DE OXÍGENO SE METABOLIZA COMPLETAMENTE POR LA ACETILCOENZIMA A DENTRO - DEL CICLO TRICARBOXÍLICO O CICLO DE KREBS HASTA FORMAR BIÓXIDO DE -- CARBONO Y AGUA. CUANDO NO HAY OXÍGENO DISPONIBLE, LA DESCOMPOSICIÓN - DE LA GLUCOSA LLEGA HASTA LA FASE DE ÁCIDO PIRÓVICO, QUE POR MEDIO DE NADH+ NO OXIDADO LO TRANSFORMA A ÁCIDO LÁCTICO, INSTAURÁNDOSE LA ACIDOSIS ACOMPAÑANTE. AL DISPONERSE DE OXÍGENO NUEVAMENTE, ESTA FASE SE INVIERTE.

LA OXIDACIÓN COMPLETA DE LA GLUCOSA PRODUCE CASI - 20 VECES MÁS ENERGÍA EN FORMA DE ATP QUE LA QUE SE PRODUCE EN LA GLUCOLISIS AISLADA.

LA GLUCÓLISIS ES ESTIMULADA POR LA INSULINA. LA VÍA GLUCOLÍTICA PUEDE SEGUIR EN SENTIDO INVERSO POR MEDIO DE ALGUNAS DIFERENTES ENZIMAS, Y PUEDE FORMARSE GLUCOSA A PARTIR DE SUBSTANCIAS PERTENECIENTES O QUE SE INTRODUCEN AL CICLO TRICARBOXÍLICO. LA FORMACIÓN DE NUEVA GLUCOSA, LO QUE SE DENOMINA GLUCONEOGÉNESIS, OCURRE ÚNICAMENTE EN EL HÍGADO Y EN EL RIÑÓN, DONDE LA G6P PUEDE SER CONVERTIDA A GLUCOSA. LOS SUBSTRATOS PRINCIPALES PARA LA GLUCONEOGÉNESIS SON LAS CADENAS CARBONADAS DE ALGUNOS AMINOÁCIDOS (EN ESPECIAL LA ALANINA), QUE MIENTRAS EL ÁCIDO LÁCTICO Y EL GLICEROL CONTRIBUYEN EN SOLO UNA PEQUEÑA PARTE. LA GLUCONEOGÉNESIS ES ESTIMULADA POR LOS GLUCOCORTICOIDES, Y ES ANTAGONIZADA POR LA INSULINA.

LA GLUCOSA 6 FOSFATO PUEDE SER SINTETIZADA EN GLUCÓGENO, QUE ES LA FORMA DE ALMACENAMIENTO DE LA GLUCOSA, A LO CUAL SE LE DENOMINA GLUCOGÉNESIS. ÉSTA REACCIÓN SE LLEVA PRINCIPALMENTE A CABO EN EL HÍGADO Y MÚSCULO, AUNQUE TAMBIÉN OCURRE EN LA MAYORÍA DE LOS TEJIDOS. EN LA DIETA DIARIA NORMAL EL 25 % DE LOS CARBOHIDRATOS ES ALMACENADO COMO GLUCÓGENO HEPÁTICO APROXIMADAMENTE. LA GLUCOGÉNESIS NO SE PUEDE LLEVAR A CABO EN LAS CÉLULAS CEREBRALES NI EN LOS ERITROCITOS, POR LO QUE ESTOS DEPENDEN EXCLUSIVAMENTE DE UN APORTE SANGUÍNEO ADECUADO. LA GLUCOGÉNESIS ES ESTIMULADA POR LA INSULINA.

EL GLUCÓGENO PUEDE DEGRADARSE DE NUEVA CUENTA A G6P POR MEDIO DE LA GLUCOGENOLISIS. LA G6P FORMADA PUEDE ENTRAR A LA VÍA GLUCOLÍTICA, O SER CONVERTIDA EN EL HÍGADO Y RIÑÓN A GLUCOSA. LA GLUCOGENOLISIS ES ESTIMULADA POR LAS CATECOLAMINAS, PRINCIPALMENTE LA ADRENALINA, QUE ACTÚA EN HÍGADO Y RIÑÓN Y POR EL GLUCAGON QUE SÓLO ACTÚA A NIVEL HEPÁTICO. LA GLUCOGENOLISIS ES ANTAGONIZADA POR LA INSULINA.

## DIABETES MELLITUS.

ESTA ENFERMEDAD DESCRITA EN EL AÑO 70 A.C. POR ARATEO DE CAPADOCIA FUÉ LLAMADA DIABETES QUE EN GRIEGO SIGNIFICA "DISCARRIR ATRAVÉS DE" O "ATRAVESAR", DESCRIBIENDOLA DE LA SIGUIENTE FORMA "LA CARNE DEL CUERPO ES ELIMINADA POR LA ORINA". EN EL SIGLO XVII FUÉ THOMAS WILLIS EL QUE AGREGÓ EL ADJETIVO "MELLITUS" QUE EN GRIEGO SIGNIFICA MIEL, AL ENCONTRAR UN SABOR DULCE EN LA ORINA DE LOS PACIENTES. ( 2 ).

EN CUANTO A LA INCIDENCIA DE ESTA ENFERMEDAD - CADA VEZ ES MAYOR Y LA FEDERACIÓN INTERNACIONAL DE DIABETES CALCULA - QUE EN UN FUTURO CERCANO, EL 5.7% DE LA POBLACIÓN MUNDIAL SE VERÁ AFECTADA POR ESTE PADECIMIENTO. EN LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA SE ESTIMA QUE EL 5% DE LA POBLACIÓN LA PADECE, MIENTRAS QUE EN NUESTRO PAÍS - SE CALCULA ALREDEDOR DE UN 2% SIN CONTAR TODOS AQUELLOS QUE NO SON DETECTADOS. ( 2 ).

LA ETIOLOGÍA DE ESTA ENFERMEDAD ES HETEROGÉNEA EN TÉRMINOS DE FACTORES GENÉTICOS, INMUNOLÓGICOS Y AMBIENTALES QUE LA PRECIPITAN. ( 2,3,4,5,6 ). POR MEDIO DE ESTUDIOS CON INMUNOHISTOQUÍMICA SE HAN PODIDO DEMOSTRAR DETALLES IMPORTANTES EN LA MORFOLOGÍA CELULAR DE LOS ISLOTES PANCREÁTICOS, ASÍ COMO LOS CAMBIOS BIOQUÍMICOS EN LA BIOSÍNTESIS Y LA SECRECIÓN DE SUS HORMONAS. EL EJE ENTEROPANCREÁTICO CONTRIBUYE ADEMAS A EVITAR CONCENTRACIONES ELEVADAS DE GLUCOSA Y OTROS NUTRIENTES EN LA SANGRE EN EL POSTPRANDIO, PROMOVRIENDO SU UTILIZACIÓN METABÓLICA. ADEMAS CONTROLA EL APETITO Y LA SECRECIÓN EXOCRINA DE JUGOS GASTROINTESTINALES, BILIARES Y PANCREÁTICOS. EL ISLOTE DE LANGERHANS SE COMPONE DE CÉLULAS ALFA, BETA Y DELTA, DE LAS CUALES LAS BETA, PRODUCTORAS DE INSULINA CONSTITUYEN DEL 68 AL 80% Y ESTAN LOCALIZADAS EN EL CENTRO DEL ISLOTE. LAS ALFA, PRODUCTORAS DE GLUCAGON REPRESENTAN DEL 24 AL 40% Y FORMAN UN ANILLO EXTERNO Y LAS DELTA, PRODUCTORAS DE SOMATOTATINA SE DISTRIBUYEN ENTRE LAS CÉLULAS ANTERIORES Y -- ABARCAN DEL 6 AL 15 %.

EXISTEN ADEMÁS EN EL ISLOTE OTROS TIPOS CELULARES QUE PRODUCEN POLIPÉPTIDO PANCREÁTICO (PP), POLIPÉPTIDO INTESTINAL - VASOACTIVO (VIP), GASTRINA Y POLIPÉPTIDO INHIBIDOR GÁSTRICO (GIP). LA INFORMACIÓN DURANTE LA DIGESTIÓN ES RECIBIDA EN LOS ISLOTES POR MEDIO DE LAS HORMONAS PEPTÍDICAS GASTROINTESTINALES, ASÍ COMO POR EL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO, LIBERANDO NOREPINEFRINA, ACETILCOLINA Y QUIZÁ OTROS - NEUROTRANSMISORES PEPTIDÉRGICOS.

### INSULINA.

SE FORMA DE UN PRECURSOR PEPTÍDICO DENOMINADO PRE-PROINSULINA, EL CUAL SE TRANSFORMA EN PROINSULINA AL PERDER UN FRAGMENTO DE SU EXTREMO AMINO. ESTA PROINSULINA ESTA COMPUESTA DE 86 RESIDUOS DE -- AMINOÁCIDOS, CONTENIENDO 3 CADENAS: LA A Y LA B QUE CONFORMAN LA MOLÉCULA DE INSULINA, Y OTRA DE UNIÓN DENOMINADA PEPTIDO C, EL CUAL MEDIANTE PROCESOS ENZIMÁTICOS Y PROTEOLISIS ES SEPARADO DE LA MOLÉCULA AL SER - ÉSTA EXCRETADA DE LA CÉLULA, SEPARÁNDOSE A NIVEL DE LOS AMINOÁCIDOS 31-32 (LISINA-ARGININA) Y 64-65 (ARGININA-ARGININA), FORMÁNDOSE ASÍ LA INSULINA CON 51 RESIDUOS DE AMINOÁCIDOS, CONTENIDOS 21 EN LA CADENA A Y - 30 EN LA CADENA B, UNIDAS AMBAS CADENAS POR DOS PUENTES DISULFURO. EL - PEPTIDO C SE COMPONE DE 35 RESIDUOS DE AMINOÁCIDOS. ( 7,8 ).

AL SER EXCRETADA, GRAN PARTE DE LA INSULINA ES DEGRADADA - AL PASAR POR EL HÍGADO, SIENDO SUS CONCENTRACIONES EN SANGRE PERIFÉRICA UNA DÉCIMA PARTE DE LAS QUE SE ENCUENTRAN EN LA VENA PORTA. EL PEPTIDO C REFLEJA EN FORMA INDIRECTA LA PRODUCCIÓN CUANTITATIVA DE INSULINA. ESTA HORMONA ES EXCRETADA BAJO CIERTOS ESTÍMULOS TALES COMO: LAS CONCEN - TRACIONES SANGUÍNEAS DE GLUCOSA, AMINOÁCIDOS Y ÁCIDOS GRASOS, SIENDO LA PRIMERA EL ESTÍMULO MÁS IMPORTANTE. TAMBIÉN SE MENCIONA LA ESTÍMULACIÓN BETA ADRENÉRGICA, LA ACETILCOLINA Y LAS HORMONAS PEPTÍDICAS INTESTINALES COMO ACTIVADORES DE SU LIBERACIÓN.

ESTA LIBERACIÓN ES INHIBIDA, DURANTE EL AYUNO, EL EJERCICIO - LA ESTIMULACIÓN ALFA ADRENÉRGICA, POR PROSTAGLANDINAS E2 Y SOMATOSTATINA. SU CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA EN CONDICIONES BASALES VARÍA DE 0 A 20 MICROU/ML, FLUCTUANDO DE ACUERDO A LA GLUCEMIA, DESPUÉS DE INGERIR ALI - MENTOS SE ELEVA, ALCANZANDO UN PICO MÁXIMO DE 100 MICROU/ML A LOS 30 - MIN REGRESANDO A VALORES BASALES A LAS 3 HORAS, NORMALMENTE SE LIBERA - EN 2 ETAPAS, UNA INMEDIATA QUE ES LA HORMONA ALMACENADA Y OTRA TARDIA - DE MENOR MAGNITUD, QUE ES LA HORMONA RECIENTEMENTE SINTETIZADA, LA PRE - FORMADA Y PEQUEÑAS CANTIDADES DE PROINSULINA. EN AMBAS FASES EL ESTIMU - LO ES LA GLUCOSA Y EN LA PRIMERA ADEMÁS AMINOÁCIDOS, GLUCAGON, HORMONAS - GASTROINTESTINALES Y SULFONILUREAS, ( 7,8 ) QUE TAMBIÉN ACTÚAN EN LA SE - GUNDA FASE, ESTAS ÚLTIMAS.

DESPUÉS DE 10 MIN LA INSULINA INTERACTUA CON RECEPTORES -- ESPECÍFICOS DE MEMBRANA EN HÍGADO, MÚSCULO Y GRASA. EN EL HÍGADO LA IN - SULINA AUMENTA LA CAPTACIÓN DE GLUCOSA PARA FORMAR GLUCÓGENO, ASÍ COMO - EN EL MÚSCULO, Y PROMUEVE LA UTILIZACIÓN PERIFÉRICA DE LA MISMA. ADEMÁS FAVORECE EL INGRESO DE POTASIO AL INTERIOR DE LAS CÉLULAS, AUMENTA LA - CAPTACIÓN DE GLUCOSA Y ÁCIDOS GRASOS QUE PROPORCIONAN GLICEROFOSFATO - PARA LA SÍNTESIS DE TRIGLICÉRIDOS. A NIVEL MUSCULAR AUMENTA LA CAPTA - CIÓN DE AMINOÁCIDOS PARA LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS, IMPIDE LA SALIDA -- DE GLUCOSA DEL HÍGADO, LA FORMACIÓN DE GLUCOSA A PARTIR DE OTROS NUTRI - ENTES, LA DEGRADACIÓN GRASA, EL CATABOLISMO PROTEICO Y LA CETOGÉNESIS. EN EL FETO, LA INSULINA FAVORECE SU CRECIMIENTO.

#### GLUCAGON.

ES SÍNTETIZADO DE UN PRECURSOR POLIPEPTÍDICO (PRE-PROHORMONA), QUE ES CONVERTIDO POR PROCESOS ENZIMÁTICOS Y DE PROTEOLISIS EN - GLUCAGON. ES DEGRADADO EN UN 25% AL PASAR POR EL HÍGADO. SE LIBERA EN - EL AYUNO Y EL STRESS, Y SE INHIBE EN EL POSTPRANDIO, DENTRO DEL PÁNCREAS ESTIMULA LA SECRECIÓN DE INSULINA Y SOMATOSTATINA. SU ACCIÓN ES DISPO - NER A LAS CÉLULAS MATERIAL ENERGÉTICO Y MANTENER LOS NIVELES DE GLUCE -

MIA EN EL REPOSO, EL AYUNO, STRESS E INANICIÓN A TRAVÉS DE SU EFECTO --  
GLUCOGENOLÍTICO, GLUCONEOGENÉTICO Y LIPOLÍTICO. ( 9 ).

#### SOMATOTATINA PANCREÁTICA.

ES SECRETADA EN RESPUESTA A LAS HORMONAS GASTROINTESTINALES QUE SE LIBERAN DURANTE LA INGESTA, AL IGUAL QUE LA INSULINA. EN EL PÁNCREAS INHIBE LA SECRECIÓN DE INSULINA Y GLUCAGON. EN EL INTESTINO REGULA LA VELOCIDAD DE DIGESTIÓN Y ABSORCIÓN REDUCIENDO EL VACIAMIENTO GÁSTRICO Y LA CIRCULACIÓN ESPLÁCNICA. LO QUE EVITA EL INGRESO BRUSCO DE NUTRIENTES A LA CIRCULACIÓN. ( 9 ).

#### FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS.

LA AFECCIÓN DE LAS CÉLULAS BETA, POR DAÑO DIRECTO DE LOS ISLOTES O POR PREDISPOSICIÓN GENÉTICA QUE SE MANIFIESTA COMO UNA DEFICIENCIA PARCIAL O TOTAL DE INSULINA SON LA CAUSA FUNDAMENTAL DE LA DIABETES. ÚLTIMAMENTE SE HA HABLADO DE LA HIPERPLASIA DE LAS CÉLULAS ALFA Y LA CONSIGUIENTE HIPERGLUCAGONEMIA, SOBRE TODO EN LA DIABETES TIPO I, TENIENDO COMO CONSECUENCIA ALTERACIONES METABÓLICAS DE CARBOHIDRATOS, PROTEÍNAS Y GRASAS. INICIALMENTE LAS CÉLULAS BETA PRODUCEN MENOR CANTIDAD DE INSULINA EN RESPUESTA A LOS ESTÍMULOS CONDUCIENDO A HIPERGLUCEMIA POSTPRANDIAL. DESPUÉS ESTA DEFICIENCIA ES MAYOR, LO QUE PROVOCA HIPERGLUCEMIA AÚN DURANTE EL AYUNO. ( 9 ).

LA EDAD EN QUE SE INICIA EL PADECIMIENTO DEPENDE DE LA COMPLEJA INTERACCIÓN DE VARIOS FACTORES; POR UN LADO LA PREDISPOSICIÓN GENÉTICA Y POR OTRO, DIVERSAS INFLUENCIAS AMBIENTALES. TAMBIÉN SE HA DESCRITO QUE ESTA ENTIDAD PUEDE ESTAR DADA POR ALTERACIONES EN LA MOLÉCULA DE INSULINA, EN SU MECANISMO ÍNTIMO DE ACCIÓN, EN SUS RECEPTORES O POR UN EXCESO DE SUSTANCIAS QUE LA INACTIVEN. ( 5 ).

## ETIOLOGIA.

ES IMPORTANTE EL PAPEL DE LOS FACTORES DE RIESGO, AUNQUE NO TODOS SON ACEPTADOS, YA QUE NO SON LA CAUSA DIRECTA DE LA DIABETES -- EN TODOS LOS PACIENTES, SINO EN AQUELLOS GENÉTICAMENTE SUCEPTIBLES, Y ESTOS SON; ( 9 )

- 1) OBESIDAD ( 9 ).
- 2) HERENCIA ( 6 ).
- 3) DEFECTOS O DAÑO DE LAS CÉLULAS BETA ( 5 ).
- 4) ALTERACIONES EN LOS RECEPTORES INSULÍNICOS
- 5) FACTORES DE AUTOINMUNIDAD Y SISTEMA HLA ( 4 ).
- 6) SENILIDAD
- 7) EMBARAZO
- 8) ANTICONCEPTIVOS HORMONALES
- 9) DROGAS CON EFECTO HIPERGLUCEMIANTE
- 10) HÁBITOS DIETÉTICOS Y DEFICIENCIAS NUTRICIONALES
- 11) CONDICIÓN ECONÓMICA Y MEDIO AMBIENTE
- 12) STRESS
- 13) ENFERMEDADES SEVERAS
- 14) INFECCIONES VIRALES ( 10 ).
- 15) SUCEPTIBILIDAD RACIAL
- 16) OTRAS ENFERMEDADES

## CLASIFICACION.

YA QUE LA DIABETES COMPRENDE UN GRUPO HETEROGENEO DE ENTIDADES QUE SE DISTINGUEN POR SU ETIOPATOGENIA, PRESENTACIÓN CLÍNICA Y RESPUESTA TERAPÉUTICA, SE DESARROLLO EN 1979 POR EL INSTITUTO NACIONAL DE LA SALUD DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA UNA CLASIFICACIÓN QUE SE ACEPTÓ A NIVEL INTERNACIONAL, ( 11,12). SE TOMARON PARÁMETROS COMO LO SON LA DEPENDENCIA A LA INSULINA, ETIOLOGÍA, EVOLUCIÓN Y SEVERIDAD DE LA ALTERACIÓN METABÓLICA, ANTECEDENTES FAMILIARES, GESTACIONES PREVIAS Y OTROS FACTORES DE RIESGO.

LA CLASIFICACION COMPRENDE LOS SIGUIENTES GRUPOS;

1) DIABETES MELLITUS INSULINO DEPENDIENTE O TIPO I.

OCURRE CON MAYOR FRECUENCIA EN LOS JÓVENES, AUNQUE --- PUEDE PRESENTARSE A CUALQUIER EDAD. COMPRENDE DEL 15 AL 20 % DEL TOTAL DE LOS DIABÉTICOS. PUEDEN TENDER CON FACILIDAD A LA CETOSIS O A LA CAQUEXIA QUE PUEDE LLEVAR A LA MUERTE SI NO SE ADMINISTRA INSULINA SE SOSPECHA UNA ETIOLOGÍA VIRAL, ASÍ COMO AUTOINMUNE. SE HA VISTO ASOCIADA A LOS PORTADORES DE LOS ANTÍGENOS HLA-B8, B15, DRW3 Y DRW4, SU -- INICIO ES BRUSCO CON LA SINTOMATOLOGÍA CLÁSICA, EXISTE INSULINOPENIA SEVERA Y DEPENDENCIA A LA INSULINA EXÓGENA. EN LOS PRIMEROS AÑOS PUEDE PRESENTARSE EL FENÓMENO DE " LUNA DE MIEL " EN EL CUAL HAY MEJORÍA DEL CUADRO CON DISMINUCIÓN DE LOS REQUERIMIENTOS DE INSULINA, SIN EM-- BARGO ES TRANSITORIO. ( 13, 14 ).

2) DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE O TIPO II.

NO DEMUESTRA FENÓMENOS DE AUTOINMUNIDAD NI SE RELACIONA CON LOS ANTÍGENOS DEL SISTEMA HLA. CORRESPONDE AL 80 % DE LA POBLACIÓN DIABÉTICA. SE DESARROLLA GENERALMENTE DESPUÉS DE LA CUARTA DÉCADA. SU INICIO ES LENTO, PUDIENDO CURSAR ASINTOMÁTICO POR AÑOS O MOSTRAR DISCRETA PROGRESIÓN. SIN EMBARGO PUEDEN EXISTIR YA COMPLICACIONES TALES COMO MACRO Y MICROANGIOPATÍA, NEUROPATÍA Y CATARATAS. LOS NIVELES DE INSULINA SON BAJOS, NORMALES O AUMENTADOS, AUNQUE LO MÁS FRECUENTES ENCONTRAR INSULINOPENIA MODERADA, LA HIPERGLUCEMIA MEJORA AL DISMINUIR DE PESO, POR AUMENTAR LA SENSIBILIDAD A LA INSULINA ENDÓGENA. SE HA VISTO MAYOR SUCEPTIBILIDAD GENÉTICA QUE EN LA TIPO I POR UNA HISTORIA FAMILIAR FUERTEMENTE POSITIVA. EN ALGUNOS CASOS YA NO RESPONDEN A LA DIETA NI A LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES, CONVIRTIÉNDOSE EN INSULINODEPENDIENTES. ( 13, 14 ).

3) DIABETES MELLITUS SECUNDARIA O ASOCIADA A OTRAS ENTIDADES.

EXISTEN 6 GRUPOS ETIOLÓGICOS QUE FRECUENTEMENTE CAUSAN

ALTERACIONES IMPORTANTES EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO Y CUYO CUADRO CLÍNICO NO SE RELACIONA CON LA DIABETES;

A) ENFERMEDADES DEL PANCREAS O EXTIRPACIÓN DEL TEJIDO -- PANCRÉATICO PARCIAL O TOTAL.

B) ENFERMEDADES ENDOCRINAS; CUSHING, ACROMEGALIA ETC.,

C) ADMINISTRACIÓN DE SUSTANCIAS O PRODUCTOS QUÍMICOS QUE CAUSAN HIPERGLUCEMIA.

D) ANORMALIDADES DE LOS RECEPTORES A LA INSULINA

E) SÍNDROMES GENÉTICOS

F) OTRAS CAUSAS

4) DIABETES MELLITUS GESTACIONAL.

ESTO ES CUANDO LA ENFERMEDAD ES DESCUBIERTA DURANTE EL EMBARAZO, SE ASOCIA CON ALTA MORBI-MORTALIDAD FETAL, NEONATAL Y MATERNA, SON EMBARAZOS CONSIDERADOS DE ALTO RIESGO, EN LA MAYORÍA DE -- LOS CASOS DESPUÉS DEL PARTO LA INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS DESAPARECE, PERO REQUIEREN DE VIGILANCIA YA QUE EN UN PLAZO DE 5 A 10 AÑOS EL 30 % DESARROLLARA DIABETES. ( 15,16 ).

5) INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS.

SE APLICA CUANDO LOS NIVELES DE GLUCEMIA EN LA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA ESTÁN ENTRE EL LÍMITE DE LOS NORMALES Y -- LOS CONSIDERADOS DIABÉTICOS, DEL 1 AL 5% DESARROLLAN DIABETES POR AÑO, GENERALMENTE CURSAN ASINTOMÁTICOS Y LA INTOLERANCIA DESAPARECE AL DISMINUIR DE PESO EN FORMA ESPONTÁNEA, ( 17 ),

6) ANTECEDENTE DE INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS.

SON AQUELLAS PERSONAS QUE EN ALGUNA OCASIÓN PRESENTARON LA INTOLERANCIA POR ALGUNA RAZÓN, PERO ACTUALMENTE PRESENTAN UNA CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA (CTG) NORMAL, EJEMPLO; EMBARAZADAS, EXOBESOS ETC. ( 18 )

7) POTENCIALIDAD O ALTO RIESGO DE DESARROLLAR INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS.

ESTOS PACIENTES NUNCA HAN PRESENTADO INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS, SIN EMBARGO PRESENTAN UN RIESGO CUATRO VECES MAYOR QUE LA POBLACIÓN GENERAL PARA DESARROLLARLA, ENTRE ESTOS SE ENCUENTRAN LAS PERSONAS CON ANTICUERPOS ANTICÉLULAS DE LOS ISLOTES, EL GEMELO MONOCIGOTO DE UN DIABÉTICO INSULINODEPENDIENTE CON ANTÍGENO HLA IDÉNTICO, HAPLOIDÉNTICO O NO IDÉNTICO Y LOS HIJOS DE UN PACIENTE INSULINODEPENDIENTE.

ALTERACIONES DE LOS LÍPIDOS EN LA DIABETES MELLITUS.

LA HIPERTRIGLICERIDEMIA ES COMÚN EN LA DIABETES COMO UN ACOMPAÑANTE TRANSITORIO DE UN POBRE CONTROL METABÓLICO Y COMO UN HALLAZGO PERSISTENTE EN ALGUNOS PACIENTES RELATIVAMENTE BIEN CONTROLADOS. EN POCAS OCASIONES SE TRATA DE UNA FORMA GENÉTICA DE HIPERLIPIDEMIA QUE COEXISTE CON LA DIABETES Y GENERALMENTE PUEDE ESTABLECERSE POR EL ESTUDIO FAMILIAR,

LA HIPERTRIGLICERIDEMIA ASOCIADA A UN POBRE CONTROL METABÓLICO, RESULTA DE UN AUMENTO EN LA PRODUCCIÓN HEPÁTICA DE LIPOPROTEÍNAS DE MUY BAJA DENSIDAD ( VLDL ), JUNTO CON UNA BAJA ELIMINACIÓN DE LAS VLDL Y QUILOMICRONES - EN ALGUNOS PACIENTES, EL AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE VLDL EN DEFICIENCIA DE INSULINA PROBABLEMENTE ES SECUNDARIO A UN AUMENTO EN LA LIPOLISIS Y ELEVACIÓN DE LOS NIVELES DE ÁCIDOS GRASOS LIBRES EN PLASMA, LOS ÁCIDOS GRASOS LIBRES QUE ESCAPAN A LA OXIDACIÓN DE CETONAS SON REESTERIFICADOS A TRIGLICÉRIDOS, EMPACADOS Y SECRETADOS POR EL HÍGADO COMO -

VLDL NACIENTES, LA DISMINUCIÓN DE LA ELIMINACIÓN DE VLDL ( Y QUILOMICRONES) CON DEFICIENCIA DE INSULINA, PARECE SER DEBIDO A UNA INADECUADA ACTIVIDAD DE LA LIPOPROTEÍNLIPASA ( LPL ). CON EL TRATAMIENTO CORRECTO CON INSULINA LA SOBREPDUCCIÓN Y LA BAJA UTILIZACIÓN DE VLDL-DESAPARECEN, CUANDO LOS NIVELES DE INSULINA SON ADECUADOS LA LPL CAPILAR HIDROLIZA LOS TRIGLICERIDOS (TG) DE LAS VLDL Y DE LOS QUILOMICRONES DE LA DIETA Y LOS ÁCIDOS GRASOS LIBRES SON TOMADOS POR LOS ADIPOSITOS DEPOSITANDOSE EN ESTOS COMO GRASA, ( 19 ),

LA HIPERTRIGLICERIDEMIA TAMBIEN PUEDE OCURRIR EN PACIENTES OBESOS CON UN RELATIVO BUEN CONTROL DE SU DIABETES MELLITUS NO INSULINODEPENDIENTE EN LOS QUE LOS NIVELES DE INSULINA SON NORMALES O ELEVADOS, EN ESTOS PACIENTES SE ATRIBUYE A UN AUMENTO DE LA SÍNTESIS HEPÁTICA DE ÁCIDOS GRASOS COMO RESULTADO DE UN AUMENTO DEL SUSTRATO LIPOGENICO DERIVADO DE UNA ALTA INGESTA DE CARBOHIDRATOS, ESTOS ÁCIDOS GRASOS RECIENTE SÍNTETIZADOS SON ESTERIFICADOS A TG Y EMPAQUETADOS COMO VLDL Y SECRETADOS, A MENOS QUE EL AUMENTO EN LA ELIMINACIÓN DE VLDL COMPENSE AL AUMENTO EN LA PRODUCCIÓN DE VLDL, SE PRESENTARA LA HIPERTRIGLICERIDEMIA,

LA SOBREPDUCCIÓN DE VLDL PUEDE PRINCIPALMENTE AUMENTAR LAS LIPOPROTEÍNAS DE BAJA DENSIDAD (LDL), SI LAS CONCENTRACIONES DEL COLESTEROL DE LAS LDL AUMENTA EN PLASMA, ESTO DEPENDE DE LA TASA DE ELIMINACIÓN DE LAS MISMAS., EL POBRE CONTROL DE LA DIABETES TIENDE A AUMENTAR LAS CONCENTRACIONES DE COLESTEROL DE LDL EN PLASMA POR EL MECANISMO DE GLUCOSILACIÓN. LA FALTA DE INSULINA DIRECTAMENTE REDUCE LOS RECEPTORES A LDL EN FIBROBLASTOS CULTIVADOS ALREDEDOR DE UN 20 %.

EL COLESTEROL DE LAS LIPOPROTEINAS DE ALTA DENSIDAD ( HDL) QUE PUEDEN PROTEGER CONTRA ATEROESCLEROSIS ES BAJO EN DIABÉTICOS CON POBRE CONTROL, ESPECIALMENTE EN MUJERES, ESTO PUEDE ESTAR RELACIONADO A UN RAPIDO ACLARAMIENTO O ELIMINACIÓN DE LA HDL GLUCOSILADA,

EN LA DIABETES TAMBIEN SE HAN RECONOCIDO ALTERACIONES EN EL TRANSPORTE DE LAS --

GRASAS QUE RESULTA EN HIPERTRIGLICERIDEMIA.

EXISTEN -- GRANDES GRUPOS DE PACIENTES DIABÉTICOS EL LOS CUALES ESTAN PRESENTES ELEVADOS NIVELES DE TRIGLICERIDOS,AL PARECER RELACIONADO CON UN CRITICO PAPEL DE LA INSULINA TANTO EN LA PRODUCCIÓN COMO EN LA ELIMINACIÓN DE TRIGLICERIDOS RICOS EN LIPOPROTEÍNAS DEL PLASMA, ( 19 ).

LA CAPACIDAD DE LA INSULINA PARECE SER NECESARIA PARA UNA FUNCIÓN NORMAL DE LPL.- ASÍ LA DEFICIENCIA DE INSULINA ASOCIADA A SEVERA DIABETES NO CONTROLADA ES EL PRINCIPAL PAPEL PARA UNA HIPERTRIGLICERIDEMIA SECUNDARIA A UNA DEFICIENCIA SECUNDARIA A UNA DEFICIENCIA ADQUIRIDA DE LPL.LA LIPEMIA DIABETICA CON PLASMA LECHOSO Y XANTOMAS ERUPTIVOS PUEDE OCURRIR - COMO RESULTADO DE LA FRECUENTE COEXISTENCIA DE DIABETES MELLITUS INSULINODEPENDIENTE NO TRATADA CON UNA FORMA FAMILIAR DE HIPERTRIGLICERIDEMIA.

LA ACTIVIDAD DE LA LPL DETERMINADA INDIRECTAMENTE POR PLASMA POSTHEPARINA O DIRECTAMENTE EN TEJIDO ADIPOSO,ES BAJA EN PACIENTES CON SÍNDROME DE LIPEMIA DIABETICA,ESTOS DESORDENES FUERON RECONOCIDOS EN ALREDEDOR -- DEL 5% DE SUJETOS DIABÉTICOS ANTES DE LA ERA DE LA INSULINA,PERO AHORA ES RELATIVAMENTE RARO, CUANDO ESTO OCURRE LA DEFICIENCIA ENZIMATICA SUBYACENTE ES PRONTAMENTE INVERTIDA CON LA APROPIADA REPOSICIÓN DE INSULINA,CON MEJORIA DE LA ELIMINACIÓN Y REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE TRIGLICERIDOS. ( 19,20 ),

APARTE DE - LOS EFECTOS DE LA INSULINA SOBRE LA LPL,PARECE QUE TAMBIEN ACTÓA A NIVEL DEL HÍGADO PARA PROMOVER LA PRODUCCIÓN DE VLDL,PRESUMIBLEMENTE -- POR MEJORIA DE LA LIPOGENESIS Y EMPACAMIENTO DE LIPOPROTEÍNAS,

EN RESUMEN EL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS PUEDE ESTAR - ALTERADO EN UN GRAN NÚMERO DE PASOS. MUCHOS PACIENTES PRESENTAN DE LEVE A MODERADA HIPERTRIGLICERIDEMIA. EN LA PRESENCIA DE DEFICIENCIA DE INSULINA, LA HIPERTIGLICERIDEMIA ES GENERALMENTE DEBIDA A DEFECTO EN LA ELIMINACION DE VLDL, SIN EMBARGO EN ESTADOS DE RESISTENCIA A LA INSULINA EXISTE GENERALMENTE UN DEFECTO COMBINADO QUE INVOLUCRA DISMINUCIÓN TANTO DE LA ELIMINACION DE VLDL COMO AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE VLDL. ( 20 ).

OTRAS ANORMALIDADES QUE RECIENTEMENTE HAN SIDO DESCRITAS EN DIABETES SON; LAS VLDL EN DIABÉTICOS TIENDEN A ESTAR RICAS EN COLESTEROL LAS QUE PUEDEN CONVERTIRSE EN LIPOPROTEÍNAS RICAS EN TRIGLICERIDOS Y PARTICULAS ATEROGENICAS. LA LDL EN DIABÉTICOS ESTA GLUCOSILADA Y ES RICA EN TG LO CUAL PRODUCE DAÑO EN LA DEPURACIÓN MEDIADA POR RECEPTOR DE LA LDL Y PROBABLEMENTE AUMENTA LA ATEROGENICIDAD DE LA LDL. LA COLAGENA GLUCOSILADA TIENDE A UNIR LDL, ESTOS PROCESOS PUEDEN SERVIR PARA ATRAPAR LDL EN SITIOS DE DAÑO ENDOTELIAL Y PROMOVER LA FORMACIÓN DE ATEROESCLEROSIS. ( 20 ).

EL TRATAMIENTO DE ESTAS ANORMALIDADES TIENE DOS METAS QUE SON; LA DE EVITAR UN CUADRO DE PANCREATITIS Y DISMINUIR EL RIESGO DE ATEROESCLEROSIS CON LA REDUCCION DE TG, ESTAS DOS METAS PUEDEN SER OBTENIDAS POR MEDIO DE UN AGRESIVO CONTROL DE LA DIABETES. TODOS LOS PACIENTES PUEDEN CONSUMIR DIETAS BAJAS EN COLESTEROL, BAJAS EN GRASAS SATURADAS, ASÍ MISMO EN CASO DE PACIENTES INSULINODEPENDIENTES LA TERAPIA AGRESIVA CON INSULINA SERA DE MUCHA AYUDA, EN LOS NO INSULINODEPENDIENTES SERA LA DIETA Y PERDIDA DE PESO, HIPOGLUCEMIANTES O SI ES NECESARIO INSULINA PARA LOGRAR UN BUEN CONTROL Y CORRECCIÓN DEL TRASTORNO DE LOS LIPIDOS. ( 20 ).

EN ALGUNOS CASOS EN QUE LO ANTERIOR NO ES SUFICIENTE SE PUEDEN USAR DROGAS COMO EL GEMFIBROZIL O CLOFIBRATO. ( 20 ),

## HIPOGLUCEMIANTES ORALES.

LA INVESTIGACIÓN Y EL DESCUBRIMIENTO DE UN AGENTE HIPOGLUCEMIANTE ORAL ACTIVO PRECEDIÓ A LA INTRODUCCIÓN DE LA INSULINA EN LA TERAPEUTICA CLÍNICA. ACTUALMENTE SE CUENTA CON 2 GRANDES GRUPOS DE HIPOGLUCEMIANTES ORALES EFECTIVOS QUE SON: LAS SULFONILUREAS Y LAS BIGUANIDAS.

### SULFONILUREAS.

RUIZ Y COLABORADORES EN ARGENTINA EN 1930 - REPORTAN LOS EFECTOS HIPOGLUCEMIANTES DE CIERTA SULFONAMIDA, SIN EMBARGO SU USO COMO TAL SE INICIO HASTA 1955 EN ALEMANIA DESPUÉS DE LOS REPORTES DE FRANKE Y FUCHS AL ESTUDIAR EL ANTIMICROBIANO CARBUTAMIDA, QUE AL UTILIZARSE CAUSABA DISMINUCIÓN DE LOS NIVELES DE GLUCEMIA, UN AÑO DESPUÉS SE DESARROLLABA LA TOLBUTAMIDA, LA CUAL YA NO POSEÍA ACCIÓN ANTIMICROBIANA. DESDE ENTONCES A LA FECHA SE HAN SINTETIZADO DIVERSAS DROGAS DERIVADAS DE LAS SULFONILUREAS CON ACCIÓN HIPOGLUCEMIANTE.

LA ESTRUCTURA BÁSICA DE LAS SULFONILUREAS - ES ESENCIAL PARA LA ACTIVIDAD HIPOGLUCEMIANTE DE ESTE GRUPO DE COMPUESTOS. LAS DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE LOS DIVERSOS AGENTES ESTÁN BASADOS EN MODIFICACIONES EN LOS RADICALES DE LA CADENA LATERAL, EN CUANTO A SU FARMACOCINESIA ( 21,22,23 Y 24 ) AUNQUE LA ABSORCIÓN SE RETARDA EN PRESENCIA DE ALIMENTOS ( 25 ), LAS EVIDENCIAS DISPONIBLES INDICAN QUE SON ABSORBIDAS COMPLETAMENTE DESPUÉS DE SER ADMINISTRADAS, DESPUÉS DE SU ABSORCIÓN, LAS SULFONILUREAS SE FIJAN ÁVIDAMENTE A LA ALBÚMINA PLASMÁTICA, EN APROXIMADAMENTE 88 A 99 % DEL TOTAL DE LA DROGA EN LA SANGRE. SU VIDA MEDIA VARIA DE AGENTE A AGENTE Y DEBIDO A LAS DIFERENCIAS FARMACOCINÉTICAS EN LA DISPOSICIÓN DE ESTOS COMPUESTOS, LA MISMA DOSIS DE UNA DROGA DADA ADMINISTRADA A SUJETOS DIFERENTES PUEDE PRODUCIR CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS SIGNIFICATIVAMENTE DIFERENTES, ( 26 );

TODAS LAS SULFONILUREAS PRESINTAN DIVERSOS GRADOS DE METABOLISMO HEPÁTICO POR CUALQUIER LADO DE SU CADENA, LA ---

HIDROXILACIÓN O CARBOXILACIÓN ANTECEDEN A SU EXCRECIÓN BILIAR O RENAL LA CLOROPROPAMIDA ES METABOLIZADA EN UN 80% INICIALMENTE Y SUS METABOLITOS RESULTANTES TIENEN GRADOS VARIABLES DE BIOACTIVIDAD, AL IGUAL -- QUE LOS METABOLITOS DE LA ACETOEXAMIDA Y TOLAZAMIDA.

ENTRE EL 20 Y EL 80 % DE LA DOSIS ORAL DE UNA SULFONILUREA SE ELIMINA POR EL RIÑÓN EN 24 HORAS EN PERSONAS CON FUNCIÓN RENAL NORMAL.

LAS SULFONILUREAS ACTÚAN PROMOVRIENDO LA -- SECRECIÓN AGUDA DE INSULINA POR UNA INTERACCIÓN DIRECTA CON LAS CÉLULAS BETA A NIVEL DE RECEPTORES DE MEMBRANA, ESTIMULANDO LA ADENILCICLASA E INHIBIENDO LA FOSFODIESTERASA ( 27 ). TAMBIEN LA LIBERACIÓN DE INSULINA PARECE ESTAR MEDIADA POR UN AUMENTO EN EL FLUJO DE CALCIO -- QUE RESULTA DE LA DESPOLARIZACIÓN DE LA MEMBRANA DE LA CÉLULA BETA -- DESPUÉS DE LA INTERACCIÓN DE LA SULFONILUREA (28). ESTAS DROGAS TIENEN POCO O NINGÚN EFECTO EN LA SEGUNDA FASE DE LIBERACIÓN DE LA INSULINA. LA ACCIÓN LIBERADORA DE INSULINA DE LAS SULFONILUREAS SE VE POTENCIALIZADA POR LA GLUCOSA Y OTROS SECRETAGOGOS. CONTRARIO A LO ESPERADO, LOS NIVELES DE INSULINA BASALES E INDUCIDOS TIENDEN A DECLINAR -- DESPUÉS DE UNA TERAPIA PROLONGADA CON ESTOS MEDICAMENTOS, AUNQUE PERSISTE LA MEJORÍA DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA. CON LA GLIPIZIDA LA TERAPIA A LARGO PLAZO SE HA ACOMPAÑADO DE NIVELES INSULÍNICOS ELEVADOS EN PLASMA.

ESTAS OBSERVACIONES HAN LLEVADO A LA HIPÓTESIS DE QUE LA TERAPIA A LARGO PLAZO CON SULFONILUREAS POTENCIALIZA LA ACCIÓN DE LA INSULINA ENDÓGENA CIRCULANTE EN DIFERENTES TEJIDOS -- BLANCOS. ACTUALMENTE LA ATENCIÓN DE LOS EFECTOS EXTRAPANCREÁTICOS -- DE ESTAS DROGAS SE ENFOCAN A NIVEL DE RECEPTOR Y POSTRECEPTOR EN EL MÚSCULO, HÍGADO Y TEJIDO ADIPOSO, POR LO CUAL LAS SULFONILUREAS POTENCIAN LA ACCIÓN DE LA INSULINA. ESTE MECANISMO DE ACCIÓN FUÉ VISTO PRIMERO EN LOS MONOCITOS DE PACIENTES DIABÉTICOS UTILIZANDO CLOROPROPAMIDA ( 29 ). SE HA ENCONTRADO QUE ESTOS MEDICAMENTOS AUMENTAN EL NÚMERO DE RECEPTORES A DISTINTOS NIVELES.

CON RESPECTO A ESTO SE HA PROPUESTO LA HIPÓTESIS DE QUE LA TERAPIA A LARGO PLAZO, POR UN LADO LAS SULFONILUREAS ESTIMULAN LA SECRECIÓN DE INSULINA ( A CORTO Y LARGO PLAZO) Y POR --- OTRO LADO QUE ACTÚAN POTENCIALIZANDO LA ACCIÓN DE LA INSULINA A NIVEL POSTRECEPTOR. SE CONSIDERA QUE LA MEJORA EN LA TOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS, LLEVE A UNA DISMINUCIÓN EN LOS NIVELES DE INSULINA PLASMÁTICA, HECHO QUE PUDIERA PROMOVER EL AUMENTO EN LA SENSIBILIDAD DE LOS RECEPTORES A LA INSULINA (30). No todos los pacientes con diabetes mellitus tipo II responden al tratamiento con sulfonilureas, mencionan una dosis que de cada 10 pacientes que las usan, cuatro presentan una buena respuesta, en tres es regular y 3 no presentan ninguna respuesta. A estos últimos se les considera como "falla primaria". En otros pacientes se puede presentar una respuesta satisfactoria al principio, pero cuando menos un mes después el hipoglucemiante se vuelve gradualmente inefectivo considerándose como "falla secundaria". De esta última el porcentaje de pacientes que la presentan es del 3 al 10%. En el primer caso se explica por una posible descompensación de las células beta las cuales, no pueden responder al ser estimuladas para liberar insulina. En el segundo caso, se desconoce la causa por la cual se presenta.

#### BIGUANIDAS.

A PARTIR DE LOS TRABAJOS REALIZADOS POR WATANABE EN 1918 ( 31 ) EN RELACIÓN AL EFECTO DE LA GUANIDINA COMO HIPOGLUCEMIANTE ORAL, SE ABRE UN CAMPO INTERESANTE EN LA FARMACOLOGÍA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS. SIN EMBARGO EL EFECTO NEUROTÓXICO DE LA DROGA INDUCE A LA MODIFICACIÓN QUÍMICA DE LA MOLÉCULA, Y EN 1928 SE ELABORAN EL SYNTHALIN A Y EL SYNTHALIN B POR FRANK Y COLABORADORES ( 32 ). ESTOS COMPUESTOS PRESENTABAN MAYOR POTENCIA HIPOGLUCEMIANTE Y NO TENÍAN EFECTOS TÓXICOS SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL PERO SI A NIVEL HEPÁTICO, POR LO QUE AL POCO TIEMPO SON SUSPENDIDOS. ESTOS COMPUESTOS INDUCEN VARIOS AÑOS DESPUÉS A LA SÍNTESIS DE LOS DE-

RIVADOS BIGUANÍDICOS, LOS CUALES FUERON ESTUDIADOS EN HUMANOS EN 1960 POR UNGAR ( 33 ), DESDE ENTONCES ACEPTADOS. EN LA ACTUALIDAD SE CUENTA CON 3 DE ESTOS DERIVADOS BIGUANÍDICOS ; EL FENFORMÍN, BUFORMÍN Y EL -- METFORMÍN. SIENDO EL PRIMERO EL MÁS UTILIZADO Y EL MÁS ESTUDIADO.

LA ABSORCIÓN DEL FENFORMÍN DESPUÉS DE SU ADMINISTRACIÓN ORAL ES VARIABLE, CONSIDERÁNDOSE EL 50 % DE LA DOSIS TOTAL ( 34 ). LA DROGA ES FIJADA EN MENOS DEL 20 % A PROTEÍNAS EN LA SANGRE. APROXIMADAMENTE UN TERCIO DE LA DOSIS ADMINISTRADA ES HIDROXILADA EN EL HÍGADO CON UNA EXCRECIÓN BILIAR PARCIAL, Y LOS OTROS DOS TERCIOS SON EXCRETADOS POR LA ORINA SIN CAMBIO ALGÚNO. ALREDEDOR DEL 50 % DE LA DOSIS ADMINISTRADA ES ELIMINADA POR EL RIÑÓN EN LAS PRIMERAS 24 HRS. SIN EMBARGO UN DAÑO GENÉTICO EN LA CAPACIDAD DE HIDROXILACIÓN PUEDE REDUCIR SIGNIFICATIVAMENTE EL ÍNDICE DE ELIMINACIÓN DEL FENFORMÍN. TANTO EL BUFORMÍN COMO EL METFORMÍN SON EXCRETADOS SIN CAMBIOS POR LA ORINA. LA DEPURACION DE METFORMÍN SE APROXIMA AL ÍNDICE DE FILTRACIÓN GLOMERULAR ( 35 ). SE HAN REPORTADO MUCHOS FENÓMENOS BIOQUÍMICOS ACOMPAÑANTES A LA ADMINISTRACIÓN DE BIGUANIDAS, TALES COMO LA INHIBICIÓN DE LA CADENA RESPIRATORIA, DE LA FOSFORILACIÓN OXIDATIVA Y DE LA VÍA DE LAS PENTOSAS ( 36 ) EN VARIOS SISTEMAS IN VITRO, LO QUE LLEVA AL PUNTO DE QUE ÉSTAS PROMUEVEN LA UTILIZACIÓN DE LA GLUCOSA AUMENTANDO LA GLUCÓLISIS ANAERÓBICA ( 37 ).

SE HA OBSERVADO QUE A NIVEL SUBCELULAR ESTAS DROGAS SE FIJAN A LA MEMBRANA MITOCONDRIAL IMPIDIENDO EL TRANSPORTE TRANSMEMBRANA DE EQUIVALENTES REDUCIDOS ( 38 ), ÉSTA ACCIÓN OCURRIENDO EN DIFERENTES SITIOS TISULARES PUEDE EXPLICAR LOS EFECTOS FISIOLÓGICOS DIVERSOS ENCONTRADOS CON LA ADMINISTRACIÓN DE BIGUANIDAS TALES COMO EL AUMENTO EN LA UTILIZACIÓN PERIFÉRICA DE LA GLUCOSA, LA SUPRESIÓN DE LA GLUCONEOGÉNESIS HEPÁTICA Y LA INHIBICIÓN DE LA ABSORCIÓN INTESTINAL DE GLUCOSA, AMINOÁCIDOS, VIT B 12, SALES BILIARES, OTRAS EXOSAS Y AGUA. LAS TRES BIGUANIDAS LLEVAN A VAGO SU EFECTO FARMACOLÓGICO CON EL MISMO MECANISMO BÁSICO. LAS DIFERENCIAS ENTRE SU POTENCIA, BIOTRANSFORMACIÓN, -- DISTRIBUCIÓN Y EXCRECIÓN TIENEN RELACIÓN EN LAS DIFERENCIAS CUANTITATIVAS ENTRE SUS EFECTOS EN LA GLUCEMIA Y OTROS PARÁMETROS. ( 39 ),

AUNQUE LA EVIDENCIA RECIENTE SUGIERE QUE LA ADMINISTRACIÓN DE BIGUANIDAS EN VITRO, PUEDE AUMENTAR LA AFINIDAD DE UNIÓN DE LOS RECEPTORES DE INSULINA ( 40 ), LAS RELACIONES PRECISAS ENTRE EL PROMOVER LA CAPACIDAD DE UNIÓN DEL RECEPTOR Y LA ACTIVIDAD ANTIDIABÉTICA, PERMANECE SIN ACLARAR.

EN CONTRASTE CON LAS SULFONILUREAS, LA ACCIÓN ANTIDIABÉTICA DE LAS BIGUANIDAS NO ES MODULADA POR ALTERACIONES EN LA CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA DE INSULINA.

SE HAN LLEVADO A CABO UNA SERIE DE ESTUDIOS ACERCA DE LOS EFECTOS DE LAS BIGUANIDAS LOS CUALES HAN REVELADO QUE, LAS BIGUANIDAS PODRIAN TENER LOS EFECTOS SIGUIENTES; OCASIONAR HIPOXIA TISULAR CON DISMINUCIÓN DE LA PRODUCCIÓN DE TRIFOSFATO DE ADENOSINA Y POR ENDE DE LA GLUCONEOGÉNESIS HEPÁTICA, ELEVAR DE MANERA CONCOMITANTE LA LIBERACIÓN HEPÁTICA Y LA CAPTACIÓN PERIFÉRICA DE GLUCOSA. PERO MUCHO MÁS ESTA SEGUNDA, FAVORECER LA REDUCCIÓN DE PESO, INHIBIR DIVERSOS PASOS ENZIMÁTICOS EN LA SÍNTESIS DE COLESTEROL Y OTROS LÍPIDOS. ( 41 ),

FENFORMIN MAS GLIBENCLAMIDA EN DIABETES MELLITUS TIPO II DE DIFICIL CONTROL.UTILIDAD EN LA DISMINUCION EN EL PESO Y EN LOS LIPIDOS.

ANTECEDENTES,HIPOTESIS Y OBJETIVOS.

LA HIPERLIPIDEMIA ES UNA ANORMALIDAD METABOLICA FRECUENTEMENTE RELACIONADA A DIABETES MELLITUS,SIENDO MUY VARIABLE SU PREVALENCIA,LA CUAL DEPENDE DE FACTORES TALES COMO; EDAD,TIPO Y SEVERIDAD DE LA DIABETES,CONTROL DE LA GLUCEMIA,ESTADO NUTRICIONAL Y TIEMPO DE EVOLUCIÓN,REPORTANDOSE ENTRE UN 20 HASTA UN 70 % . ( 42 ).

LA ALTERACIÓN METABOLICA MÁS CARACTERISTICA DE LOS LIPIDOS OBSERVADA EN VARIAS SERIES EN PACIENTES DIABÉTICOS,ES LA HIPERTRIGLICERIDEMIA CON O SIN AUMENTO DE COLESTEROL. NUMEROSOS ESTUDIOS ANTES DE 1975 DEMOSTRARON FRECUENTE HIPERCOLESTEROLEMIA EN PACIENTES DIABÉTICOS,LO CUAL SE DEBIA A LAS DIETAS RECOMENDADAS DE CONTENIDO BAJOS EN CARBOHIDRATOS PERO ALTO EN GRASAS Y COLESTEROL,OBSERVANDOSE UNA DISMINUCIÓN DE ESTE HALLAZGO POSTERIOR AL CAMBIO DE DIETA CONTENIENDO DE 700 A 1500 MG/DIA DE COLESTEROL Y GRASAS POLIINSATURADAS EN RELACIÓN CON LAS GRASAS SATURADAS DE 0.1 A LA DIETA CONTENIENDO 300 A 500 MG/DIA DE COLESTEROL CON UNA RELACIÓN DE GRASAS POLIINSATURADAS CON SATURADAS DE .8 A 1.0.( 20 ).

SE SABE QUE LA MAGNITUD DE LA ELEVACIÓN DE TRIGLICERIDOS AUMENTA EN PROPORCIÓN DIRECTA CON EL AUMENTO DE GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNO O DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1C. UNA HIPERTRIGLICERIDEMIS EN AYUNAS MODERADA ES DEBIDA A ELEVACIÓN DE LAS VLDL Y EN MUCHOS PACIENTES DIABÉTICOS ES LA COMBINACIÓN DE LOS EFECTOS DE AUMENTO DE LA PRODUCCIÓN DE VLDL ASÍ COMO DE LA DISMINUCIÓN DE SU CATABOLISMO MEDIADO POR LA LIPOPROTEÍNLIPASA. EL EFECTO PREDOMINANTE ESTA RELACIONADO AL PREDOMINIO DE NIVELES DE INSULINA,GLUCOSA Y ÁCIDOS GRASOS LIBRES. ( 20 ).

CUANDO EL EFECTO ES HIPERINSULINEMIA,EL DEFECTO PREDOMINANTE ES LA HIPERSECRESIÓN DE VLDL,ASÍ COMO EN ESTADOS DE RESISTENCIA

A LA INSULINA,TALES COMO OBESIDAD Y ALTERACIÓN DE LA TOLERANCIA A LA GLUCOSA. ( 20 ).

TODOS LOS HIPOGLUCEMIANTES UTILIZADOS EN LA CLÍNICA PERTENECEN A DOS GRUPOS DE FARMACOS CON DIFERENTES MECANISMOS DE ACCIÓN; LAS SULFONILUREAS Y LAS BIGUANIDAS,ESTAS ULTIMAS CON DIVERSOS EFECTOS ENTRE LOS CUALES SE MENCIONAN LA INHIBICIÓN DE DIVERSOS PASOS ENZIMATICOS DE LA SÍNTESIS DEL COLESTEROL Y OTROS LÍPIDOS Y FAVORECER LA - REDUCCIÓN DE PESO. ( 43 ).

LOS DIFERENTES REPORTES DE LA LITERATURA EN RELACIÓN A - LOS EFECTOS DE LAS BIGUANIDAS COMO MONOTERAPIA O EN COMBINACIÓN CON - SULFONILUREAS EN EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DE LÍPIDOS Y SOBRE LA - REDUCCIÓN DE PESO ES MUY CONTROVERTIDA. (43,44,45,46 ),EN BASE A ESTO FUÉ NUESTRO INTERÉS EL OBTENER NUESTRA PROPIA EXPERIENCIA TENIENDO COMO OBJETIVOS LOS SIGUIENTE;

- 1) VALORAR EL GRADO DE CONTROL METABOLICO EN PACIENTES - DIABÉTICOS TIPO II DE DIFÍCIL CONTROL CON LA UTILIZACIÓN DE UN DERIVADO COMBINADO DE SULFONILUREA Y BIGUANIDA,
- 2) CONOCER EL COMPORTAMIENTO DE LA HIPERLIPIDEMIA BAJO - UN CONTROL ESTRICTO DE DIETA,
- 3) ESTABLECER UNA POSIBLE CORRELACIÓN ENTRE EL CONTROL - METABOLICO,COMO DEL SOBREPESO CON EL DE LA HIPERLIPIDEMIA Y,
- 4) VALORAR EL EFECTO DE LA TERAPIA COMBINADA SOBRE EL - PESO Y LOS LÍPIDOS Y CONOCER SI EXISTE ALGUNA CORRELACIÓN.

PARA LO CUAL NOS PLANTEAMOS LA SIGUIENTE HIPOTESIS;

LOS HIPOGLUCEMIANTES ORALES COMBINADOS EJERCEN UN EFECTO FAVORABLE SOBRE EL CONTROL DEL SOBREPESO Y LA HIPERLIPIDEMIA,POSIBLEMENTE EN FORMA INDIRECTA,A TRAVÉS DEL CONTROL DE LA DIABETES,AUNADO A UN REGIMEN DIETETICO ADECUADO.

## MATERIAL Y METODOS.

EL GRUPO ESTUDIADO ESTUVO CONSTITUIDO POR 35 PACIENTES- CON DIABETES MELLITUS TIPO II, CON UNA EDAD PROMEDIO DE POCO MÁS DE - 51 AÑOS (38 A 59 AÑOS ) DE LOS CUALES 18 FUERON MEJERES Y 17 HOM - BRES, CON UN TIEMPO DE EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PROMEDIO DE 9,5 AÑOS ( 2 A 21 AÑOS ), LOS CUALES PRESENTABAN FALLA PRIMARIA O SECUNDA RIA A VARIAS SULFONILUREAS Y PRESENTABAN TRASTORNOS DE LÍPIDOS Y -- CURSABAN CON SOBREPESO.

EL GRADO DE SOBREPESO FUÉ VALORADO EN FORMA ARBITRARIA- DE LA SIGUIENTE MANERA; SE CONSIDERO COMO GRADO 0 A AQUELLOS PACI- ENTES CUYO PORCIENTO DE SOBREPESO NO FUÉ MAYOR DEL 10 % ;GRADO I HAS TA EL 20 %;GRADO II HASTA EL 30% ; GRADO III HASTA EL 40% Y GRADO IV MÁS DEL 40 %.

PARA EL CONTROL METABOLICO LOS PARAMETROS QUE SE TOMARON EN CUENTA FUERON; LA GLUCEMIA DE AYUNO Y LA GLUCEMIA POSTPRANDIAL DE 2 HRS ( GPP ).CONSIDERANDO UN CONTROL METABOLICO EXCELENTE CUANDO LA GLUCEMIA DE AYUNO FUÉ MENOR DE 110 Y LA GPP MENOR DE 130MG%;BUENO CU- ANDO LA GLUCEMIA DE AYUNO FUÉ MENOR DE 130 Y LA GPP MENOR DE 150 MG%- UN CONTROL REGULAR CUANDO LA GLUCEMIA DE AYUNO FUÉ MENOR DE 150 Y LA GPP MENOR DE 180 Y UN CONTROL MALO CUANDO EL VALOR ERA MAYOR DE 150- PARA LA GLUCEMIA DE AYUNO Y MAYOR DE 180 MG% PARA LA GPP.

EL DISEÑO EXPERIMENTAL SE INICIO CON LA SELECCIÓN, CON- FIRMACIÓN Y DOCUMENTACION DE LA FALLA Y DEL SOBREPESO. A CADA PACIEN- TE SE LE ESTUDIÓ POR ESPACIO DE 6 MESES, MENSUALMENTE, VALORANDO, PESO- GLUCEMIA DE AYUNO, GLUCEMIA POSTPRANDIAL DE 2 HRS, HEMOGLOBINA GLUCOSI LADA, GLUCOSURIA DE 24 HRS Y EN FORMA ALTERNA CON RESPECTO A SUS VISI TAS DETERMINACIONES DE COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS,

EN LA PRIMERA VISITA O PERIODO BASAL SE INICIO EN FORMA INDIVIDUAL LA DIETA Y EL MEDICAMENTO EL CUAL FUÉ UN PREPARADO CONTE-

NIENDO 25 MG DE FENFORMÍN MÁS 2.5 MG DE GLIBENCLAMIDA, SIN SOBREPASAR DE 4 TABLETAS AL DIA.

DADA LA NATURALEZA EXPERIMENTAL DE LA TERAPIA A SEGUIRSE INFORMÓ CLARAMENTE A CADA PACIENTE EL OBJETIVO DEL ESTUDIO, LAS VENTAJAS Y DESVENTAJAS QUE PUDIERAN SURGIR, ASI COMO QUE SI EN CUALQUIER MOMENTO DECIDIAN NO SEGUIR EN EL PROTOCOLO DE ESTUDIO PODIAN ABANDONARLO.

EL METODO ESTADISTICO EMPLEADO FUÉ LA " T " PAREADA DE STUDENS Y EL MÉTODO DE VARIANZA DE CORRELACIÓN LINEAL.

LAS TÉCNICAS UTILIZADAS PARA LAS DIFERENTES DETERMINACIONES SEÑALADAS FUERON:

GLUCEMIA.-TANTO PARA LA DE AYUNO COMO PARA LA -- GPP DE 2 HRS SE UTILIZÓ EL MÉTODO DE ORTOTOLUIDINA, LA ORTOTOLUIDINA ES UNA AMINA AROMÁTICA PRIMARIA QUE EN ÁCIDO ACÉTICO REACCIONA CON LA ALDOHEXOSA PARA FORMAR UN COMPLEJO VERDE-AZULOSO ESTABLE DE INTENSIDAD PROPORCIONAL A SU CONCENTRACIÓN, LOS RESULTADOS FUERON LEIDOS EN UN -- ESPECTROFOTÓMETRO COLEMAN MODELO 6 /20 JUNIOR II A LONGITUD DE ONDA DE 640 NM.

GLUCOSURIA DE 24 HRS.- SE LLEVA A CABO TAMBIEN POR EL MÉTODO DE ORTOTOLUIDINA, TOMANDO UNA ALÍCUOTA, REALIZANDO UNA DILUCION DE 1:10 CON AGUA DESTILADA Y EL RESULTADO FINAL ES MULTIPLICADO POR 10.

HEMOGLOBINA GLUCOSILADA.-SE UTILIZÓ EL MÉTODO DE CROMATOGRAFIA EN COLUMNA.

COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS.-POR METODO ENZIMATICO Y COLORIMETRICO.

## RESULTADOS.

LOS RESULTADOS DE LAS DETERMINACIONES DE COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS DURANTE NUESTRO ESTUDIO APARECEN EN LA GRAFICA # 1, DONDE EN LA PARTE IZQUIERDA SE ENCUENTRAN TABULADOS LOS NIVELES DE COLESTEROL CON LOS VALORES NORMALES EN LA BARRA Y DEL LADO DERECHO LOS DE -- TRIGLICERIDOS EN LINEA DISCONTINUA. LOS VALORES SE PRESENTAN COMO PRO MEDIO CON SU DESVIACIÓN ESTANDAR. COMO SE OBSERVA SE PRESENTÓ UNA DIS MINUCIÓN A PARTIR DEL SEGUNDO MES SIENDO ESTA ESTADISTICAMENTE SIGNI FICATIVA, CON UN VALOR DE P PARA COLESTEROL MENOR DE 0,01 Y PARA TRI = GLICERIDOS MENOR DE 0,05, PARA QUE AL FINAL LA CIFRA SE ENCONTRARA DEN TRO DE LO NORMAL, EN CAMBIO LA CORRELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE VISITAS - Y NIVELES TANTO DE COLESTEROL COMO DE TRIGLICERIDOS NO FUÉ SIGNIFICA TIVA PARA NINGUNA DE LAS 2.

EN CUANTO A LOS CAMBIOS ENCONTRADOS EN EL SOBREPESO - COMO APARECEN EN LA GRAFICA # 2, AL INICIO LOS VALORES PROMEDIO FUE RON DE 24,9, PRESENTANDO UNA DISMINUCIÓN MUY IMPORTANTE A PARTIR DEL - PRIMER MES SIENDO EL VALOR DE P MENOR DE 0,01, ALCANZANDO AL FINAL UN VALOR DE 13,3. ASÍ MISMO LA CORRELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE VISITAS Y - EL PORCENTAJE DE SOBREPESO FUÉ ALTAMENTE SIGNIFICATIVA CON UN VALOR - DE P MENOR DE 0,0008.

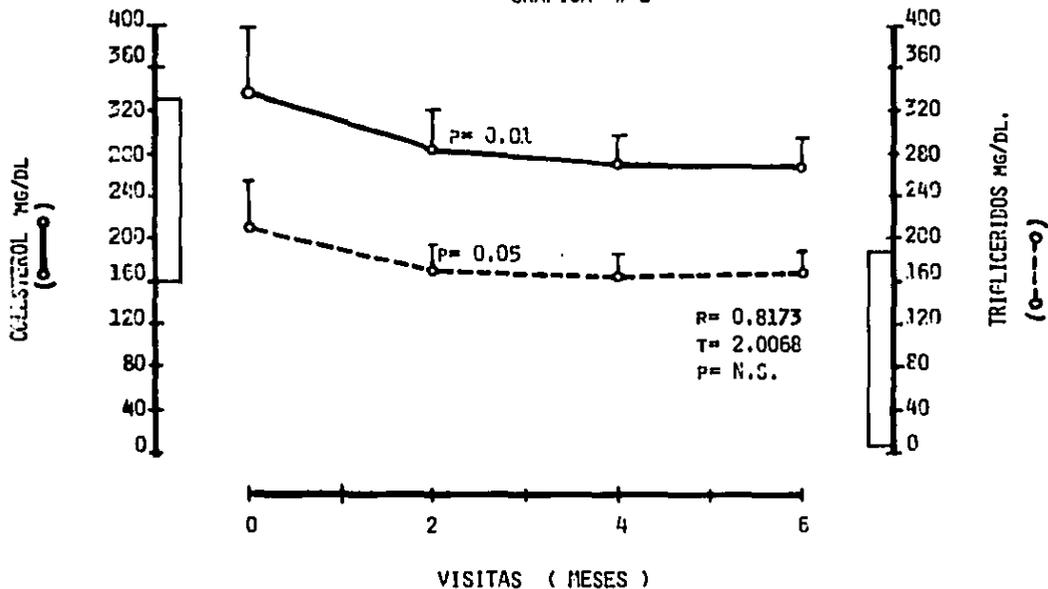
CON RESPECTO AL GRADO DE SOBREPESO LOS CAMBIOS ENCON TRADOS FUERON: QUE EN GRADO 0 AL INICIO DEL ESTUDIO SOLAMENTE SE ENCON TRABAN 3 PACIENTE PERO AL FINAL DEL MISMO YA ERAN 13 LOS PACIENTES EN GRADO 0 COMO SE MUESTRA EN LA GRAFICA # 3; EN GRADO I ERAN 11 AL INI CIO Y 14 AL FINAL; PARA EL GRADO II ERAN 11 AL INICIO Y 3 AL FINAL; EN EL GRADO III NO HUBO CAMBIOS YA QUE AL INICIO FUERON 4 Y AL FINAL -- TAMBIEN FUERON 4 Y DEL GRADO IV QUE AL INICIO FUERON 6 AL FINAL NO - HUBO NINGÚNO.

FENFORMIN MAS GLIBENCLAMIDA, CAMBIOS EN LOS VALORES DE COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS EN DIABETICOS TIPO II DE DIFICIL CONTROL.

$\bar{X}$  + D.E.  
N = 35

R = 0.8960  
T = 2.8541  
P = N.S.

GRAFICA # 1

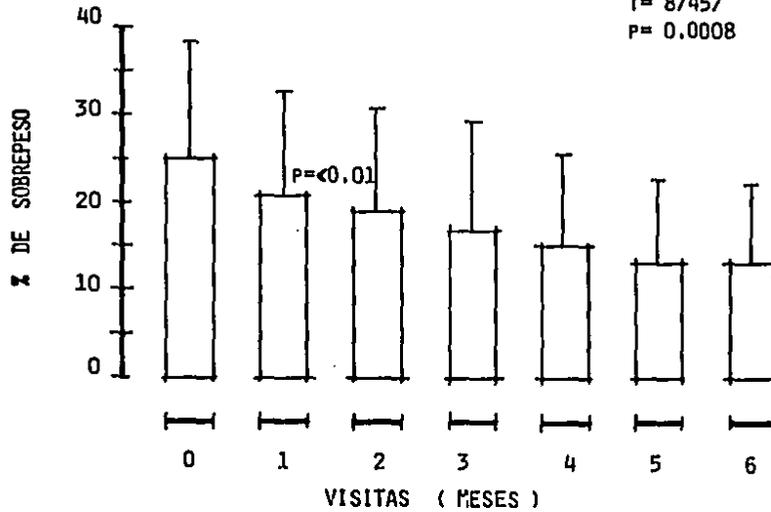


FENFORMIN MAS GLIBENCLAMIDA. CAMBIOS PORCENTUALES EN EL SOBREPESO EN DIABETICOS TIPO II DE DIFICIL CONTROL.

GRAFICA # 2

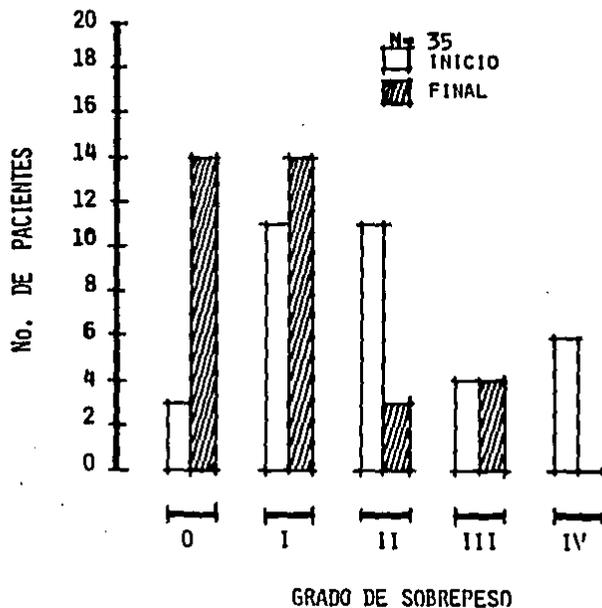
$\bar{X} + D.E$   
 $N = 35$

$R = 0.9688$   
 $T = 87457$   
 $P = 0.0008$



FENFORMIN MAS GLIBENCLAMIDA. CAMBIOS DE SOBREPESO AL INICIO  
Y AL FINAL DEL ESTUDIO EN DIABETICOS TIPO II DE DIFICIL CONTROL.

GRAFICA # 3



EN CUANTO A LOS NIVELES DE GLUCEMIA DE AYUNO COMO SE MUESTRA EN LA GRAFICA # 4, EL PROMEDIO AL INICIO FUÉ DE 252 MG/DL, DISMINUYENDO EN FORMA SIGNIFICATIVA A PARTIR DEL PRIMER MES CON UN VALOR DE P MENOR DE 0.001, SIENDO AL FINAL DEL ESTUDIO DE 134 MG/DL, ASÍ MISMO LA CORRELACIÓN ENTRE EL NÚMERO DE VISITAS Y NIVELES DE GLUCEMIA DE AYUNO TAMBIÉN FUÉ SIGNIFICATIVA CON UN VALOR DE P MENOR DE 0.012.

LOS CAMBIOS EN LA GLUCEMIA POSTPRANDIAL DE 2 HRS, SE MUESTRAN EN LA GRAFICA # 5, DONDE OBSERVAMOS QUE AL INICIO EL PROMEDIO FUÉ DE 254 MG/DL DISMINUYENDO SIGNIFICATIVAMENTE, A PARTIR DEL SEGUNDO MES CON UN VALOR DE P MENOR DE 0.01, PARA ENCONTRARSE AL FINAL EN 152MG/DL. LA CORRELACIÓN ENTRE NÚMERO DE VISITAS Y NIVELES DE GPP FUÉ DE 0.007 ES DECIR SIGNIFICATIVA.

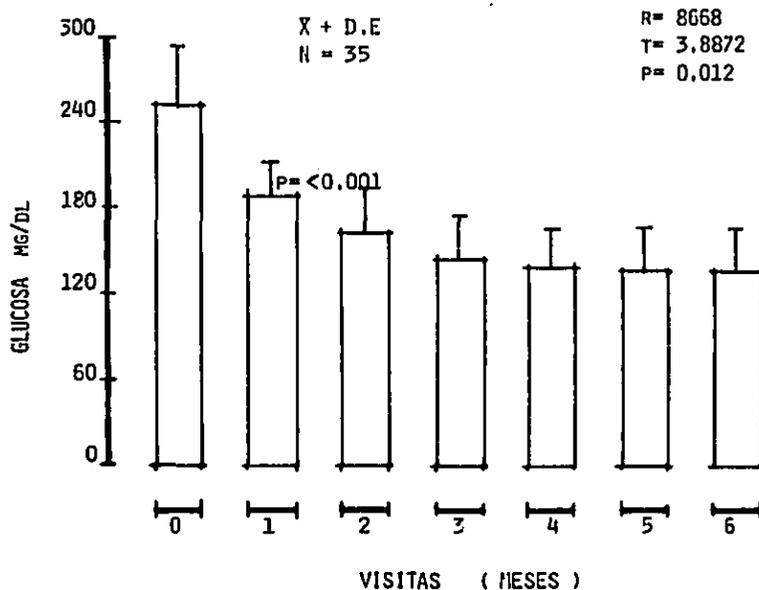
LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA COMO SE PUEDE VER EN LA GRAFICA # 6 DONDE LA BARRA SIGNIFICA LOS VALORES NORMALES, AL INICIO EN PROMEDIO FUÉ DE 11,5 DISMINUYENDO NOTORIAMENTE A PARTIR DEL SEGUNDO MES EN QUE YA SE ENCONTRABA DENTRO DE LÍMITES NORMALES, LLEGANDO A SER AL FINAL DE 8,4, SIN EMBARGO LA CORRELACIÓN ENTRE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA Y VISITAS NO FUÉ SIGNIFICATIVA.

LA GLUCOSURIA DE 24 HRS AL INICIO SU PROMEDIO FUÉ DE 5,89, DISMINUYENDO A PARTIR DEL PRIMER MES, PARA SER AL FINAL DE 0,39 ( GRAFICA # 7 ).

SI COMPARAMOS EL NÚMERO DE PACIENTES QUE PRESENTABAN UNA GLUCOSURIA POSITIVA CONTRA LOS QUE TENIAN GLUCOSURIA NEGATIVA EN LAS DIFERENTES VISITAS, TENEMOS QUE AL INICIO 33 PACIENTES PRESENTARON GLUCOSURIA POSITIVA CONTRA 2 EN QUIENES FUERON NEGATIVA, OBSERVÁNDOSE COMO SE MUESTRA EN LA GRAFICA # 8 UNA INVERSIÓN DE ESTA CORRELACIÓN A PARTIR DEL SEGUNDO MES Y AL FINAL 33 PACIENTES PRESENTABAN GLUCOSURIA NEGATIVA Y SOLO 2 POSITIVA.

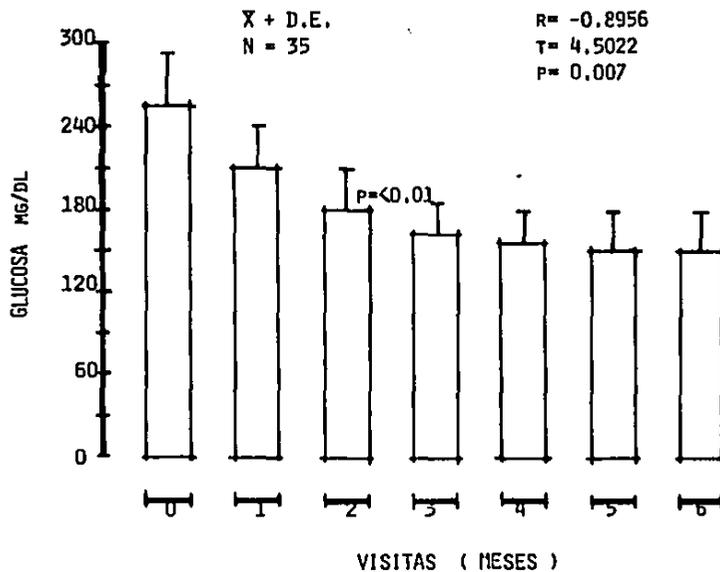
FENFORMIN MAS GLIBENCLAMIDA. CAMBIOS EN LA GLUCEMIA DE AYUNO EN DIABETICOS TIPO II DE DIFICIL CONTROL.

GRAFICA # 4



FENFORMIN MAS GLIBENCLAMIDA. CAMBIOS EN LA GLUCEMIA  
POSTPRANDIAL EN DIABETICOS TIPO II DE DIFICIL CONTROL.

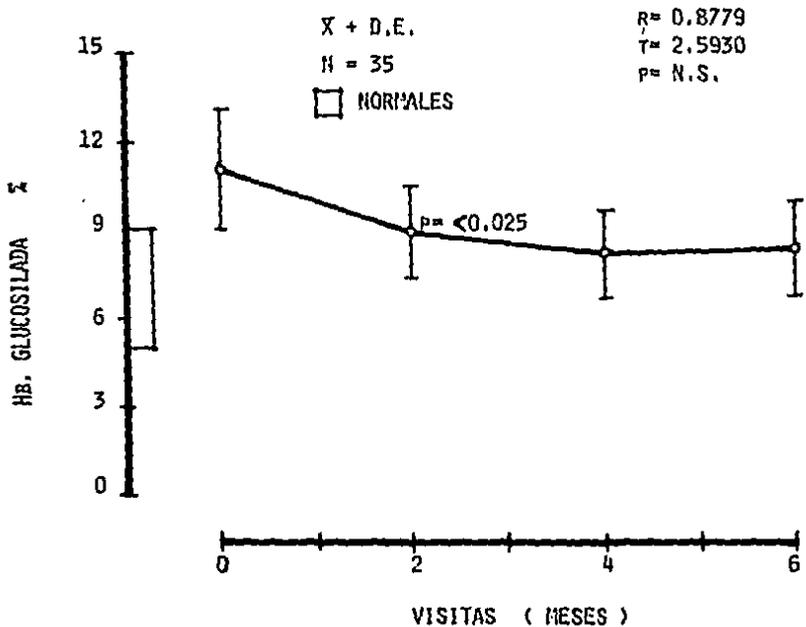
GRAFICA # 5



ESTO TIENE QUE SER  
SOLAMENTE DE LA INSTITUCION

FENFORMIN MAS GLIBENCLANIDA, CAMBIOS EN LA HEMOGLOBINA  
GLUCOSILADA EN DIABETICOS TIPO II DE DIFICIL CONTROL.

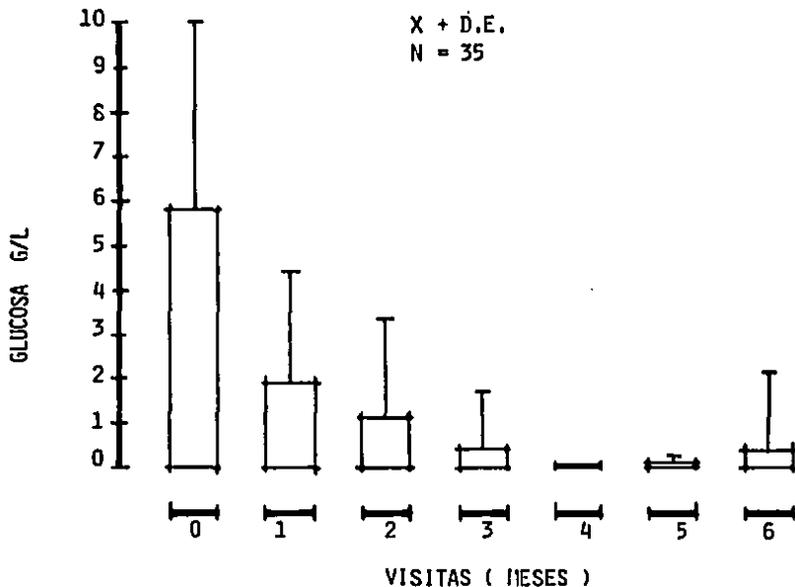
GRAFICA # 6



FENFORMIN MAS GLIBENCLAMIDA. CAMBIOS EN LA GLUCOSURIA DE  
24 Hrs EN DIABETICOS TIPO II DE DIFICIL CONTROL.

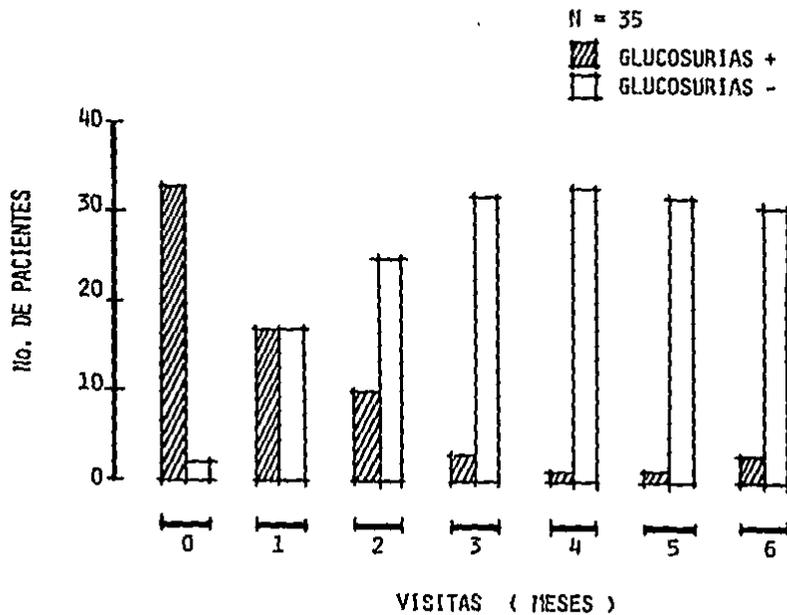
GRAFICA # 7

X + D.E.  
N = 35



FENFORMIN; MAS GLIBENCLAMIDA. CAMBIOS EN LAS GLUCOSURIAS  
EN DIABETICOS TIPO II DE DIFICIL CONTROL?

GRAFICA # 8



EL CONTROL METABOLICO OBTENIDO FUÉ EXCELENTE EN 6, BUENO - EN 10, REGULAR EN 10 Y EN 9 FUÉ MALO SEGUN LOS CRITERIOS ANTES MENCIONADOS, OBTENIENDO UN CONTROL METABOLICO EN EL 45.7%, GRAFICA # 9.

EN CUANTO AL CONTROL OBTENIDO EN LOS LIPIDOS FUÉ BUENO EN EL 57% Y MALO EN EL 42.9%, TOMANDO COMO BUENO CUANDO LOS NIVELES DISMINUYERON HASTA ENCONTRARSE DENTRO DE LIMITES NORMALES Y MALO CUANDO NO SE LOGRO ESTE RESULTADO. AL PARECER EL CONTROL OBTENIDO ES INDEPENDIENTE DEL TIPO DE HIPERLIPIDEMIA, YA QUE DE 6 ENFERMOS CON AUMENTO DE COLESTEROL, EL CONTROL FUÉ BUENO EN 4 Y MALO EN 2; DE LOS 13 CON AUMENTO DE TRIGLICERIDOS EN 7 FUÉ BUENO Y EN 6 MALO Y POR ULTIMO DE LOS 16 QUE PRESENTABAN ELEVACIÓN DE AMBOS EN 9 FUÉ BUENO Y EN 7 MALO.

ANTE LO ANTERIOR QUISIMOS CORRELACIONAR CUAL ERA EL PARAMETRO QUE MÁS INFLUIA EN EL CONTROL DE LA HIPERLIPIDEMIA, ANALIZANDO - POR UNA PARTE EL CONTROL METABOLICO Y POR OTRA EL CONTROL DEL SOBREPESO Y LO QUE ENCONTRAMOS FUÉ LO SIGUIENTE; DE LOS 16 PACIENTES QUE PRESENTARON UN CONTROL METABOLICO EXCELENTE O BUENO SOLO EN 9 HUBO DISMINUCIÓN EN LOS LÍPIDOS Y EN 7 NO, DE LOS 19 QUE PRESENTARON UN CONTROL METABOLICO REGULAR O MALO SOLO EN 11 HUBO DISMINUCIÓN Y EN 8 NO, NO EXISTIENDO UNA CORRELACIÓN SIGNIFICATIVA ENTRE TENER O NO UN BUEN CONTROL METABOLICO CON LA CORRELACIÓN DE LA HIPERLIPIDEMIA,

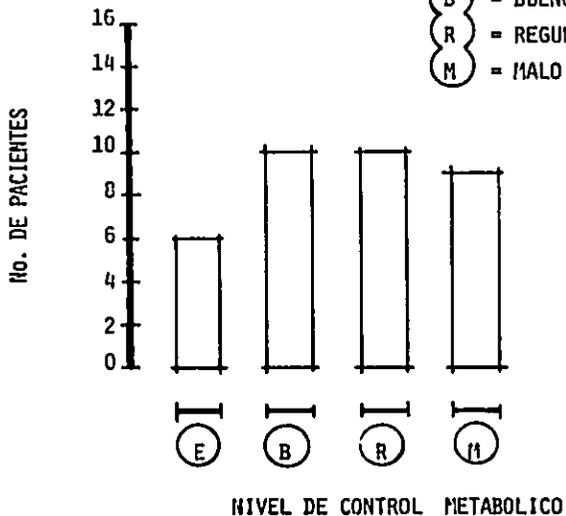
CON RESPECTO AL CONTROL DEL SOBREPESO ENCONTRAMOS LO SIGUIENTE; EL BUEN CONTROL DEL SOBREPESO FUÉ TOMADO EN FORMA ARBITRARIO CUANDO SE PRESENTABA UNA DISMINUCIÓN PORCENTUAL DE CUANDO MENOS EN UN GRADO, Y MALO CUANDO NO OCURRIA ESTA DISMINUCIÓN, EL CONTROL DEL SOBREPESO FUÉ BUENO EN 29 PACIENTES DE LOS CUALES EN 19 HUBO MEJORIA DE LA HIPERLIPIDEMIA Y EN 10 LOS VALORES NO SE MODIFICARON SIGNIFICATIVAMENTE. DE LOS 6 PACIENTES EN LOS QUE EL CONTROL DEL SOBREPESO FUÉ MALO SOLO EN UNO HUBO DISMINUCIÓN EN LOS LÍPIDOS Y EN LOS 5 RESTANTES PERMANECIERON SIN CAMBIOS OBJETIVOS,

FENFORMIN MAS GLIBENCLAMIDA. NIVELES DE CONTROL METABOLICO AL FINAL DEL ESTUDIO EN DIABETICOS TIPO II DE DIFICIL CONTROL.

GRAFICA # 9

N = 35

- E = EXCELENTE
- B = BUENO
- R = REGULAR
- M = MALO



CON LO ANTERIORMENTE MENCIONADO, PARECERIA QUE EXISTE - UNA CORRELACIÓN MÁS DIRECTA ENTRE EL CONTROL DEL SOBREPESO CON EL CONTROL DE LA HIPERLIPIDEMIA, PARA LO CUAL DECIDIMOS VALORARLO DESDE EL - PUNTO DE VISTA ESTADISTICO ENCONTRANDO COMO SE MUESTRA EN LAS GRAFICAS # 10 Y 11, QUE EFECTIVAMENTE EL DESCENSO DEL SOBREPESO Y DE LOS NÍVELES DE COLESTEROL AL FINAL DEL ESTUDIO FUERON SIGNIFICATIVOS Y SU CORRELACIÓN ENTRE ESTOS DOS PARAMETROS TAMBIEN LO FUÉ. EN CUANTO A LOS TRIGLICERIDOS OBSERVAMOS QUE TAMBIEN SU DISMINUCIÓN FUÉ REPRESENTATIVA AL FINAL DEL ESTUDIO Y SU CORRELACIÓN ASI MISMO FUÉ DIRECTAMENTE SIGNIFICATIVA.

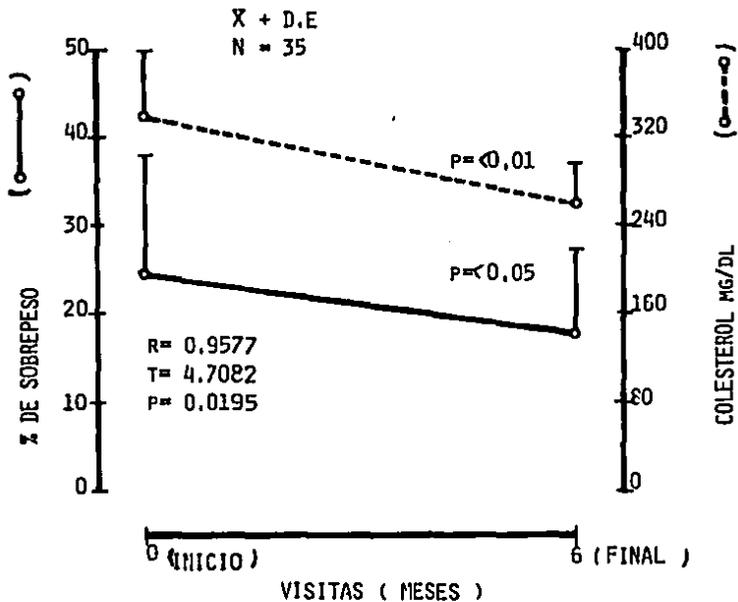
#### DISCUSION.

EL TRATAMIENTO CON UN FARMACO COMBINADO DE SULFONILUREA CON BIGUANIDA TEORICAMENTE TIENE UN GRAN NÚMERO DE VENTAJAS COMO SON; ADMINISTRACIÓN DE UNA MENOR DOSIS DE SULFONILUREA, EVITANDO ALGUNOS DE LOS -- EFECTOS INDESEABLES DE ESTOS FARMACOS COMO SON; EL AUMENTO DEL APETITOTENDENCIA A LA HIPOGLUCEMIA REACTIVA Y AL SOBREPESO Y POSIBLEMENTE A -- UNA LIPOGÉNESIS AUMENTADA, BIEN SEA POR ACCIÓN DIRECTA DEL FÁRMACO O COMO CONSECUENCIA DEL SOBREPESO. DE TAL MANERA QUE UNA TERAPÉUTICA QUE - PERMITE EVITAR ESTOS INCONVENIENTES SIN PRECINDIR DE LA ACCIÓN ESTIMULANTE PANCREÁTICA DE LAS SULFONILUREAS SE ACERCA EN MUCHO A LO QUE PUEDE CONSIDERARSE EL TRATAMIENTO IDEAL DE LA DIABETES MELLITUS,

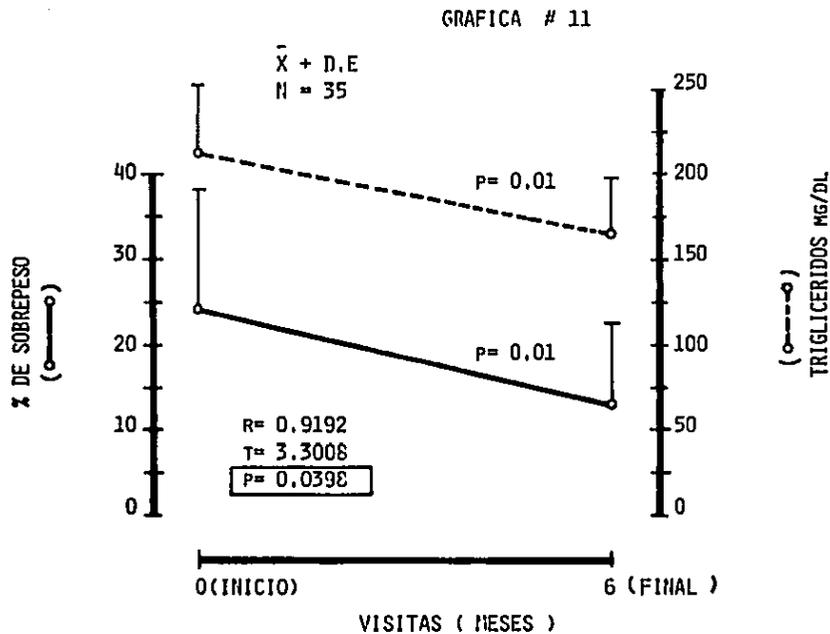
LAS BIGUANIDAS NO SOLO SON IMPORTANTES PORQUE PERMITEN UTILIZAR MENORES DOSIS DE SULFONILUREAS SINO QUE ALGUNOS DE SUS EFECTOS COMPROBADOS O HIPOTÉTICOS SON INTRÍNECAMENTE DESEABLES, COMO SON; LA DISMINUCIÓN DEL APETITO, LA POSIBLE REDUCCIÓN DE PESO (47,48), LA MAYOR UTILIZACIÓN DE GLUCOSA POR EL MÚSCULO (49,50) Y LA INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE ALGUNOS LÍPIDOS (51,52,53).

FENFORMIN MAS GLIBENCLAMIDA, RELACION ENTRE EL % DE SOBREPESO Y LOS VALORES DE COLESTEROL EN DIABETICOS TIPO II DE DIFICIL CONTROL

GRAFICA # 10



FENFORMIN MAS GLIBENCLAMIDA. RELACION ENTRE EL % DE SOBREPESO Y LOS VALORES DE TRIGLICERIDOS EN DIABETICOS TIPO II DE DIFICIL CONTROL.



ESTE ESTUDIO SE DISEÑO PARA INVESTIGAR EL POTENCIAL TERAPEUTICO-DE LA ASOCIACIÓN DE SULFONILUREA-BIGUANIDA EN PACIENTES DE DIFÍCIL - CONTROL, CON FALLA SECUNDARIA Y EL EFECTO SOBRE CAMBIOS EN EL PESO CORPORAL Y SOBRE LA HIPERLIPIDEMIA.

SE PRESENTÓ UN EFECTO HIPOGLUCEMIANTE IMPORTANTE EN EL 45% DE - LOS CASOS, LOS CUALES HABIAN PRESENTADO FALLA SECUNDARIA AL TRATAMIENTO CON SULFONILUREAS Y CUYO CONTROL ERA DIFÍCIL, LO CUAL NOS PERMITE RECUPERAR CERCA DE UN 50 % DE LAS FALLAS SECUNDARIAS A SULFONILUREAS, LO CUAL COMPARADO CON EL TRABAJO DE GONZALEZ MILLAN (41) QUIENES OBTUVIERON CERCA DEL 80 % DE RECUPERACION DE LAS FALLAS SECUNDARIAS, EN NUESTRO TRABAJO ES MENOR PROBABLEMENTE POR QUE EN NUESTRO CASO UTILIZAMOS A LA GLIBENCLAMIDA Y NO A LA CLOROPROPAMIDA.

LOS CAMBIOS EN EL PESO EN CONTRA DE LO REPORTADO EN LA LITERATURA ( 41 ), FUERON FAVORABLES YA QUE SE LOGRO UNA DISMINUCIÓN PORCENTUAL DE UN 24,9 A UN 13,3% EN 29 PACIENTES DE LOS 35 LO CUAL CORRESPONDE A UN 82,8 %, ESTO POSIBLEMENTE DEBIDO AL EFECTO DE LAS BIGUANIDAS SOBRE EL PESO POR SU EFECTO DE DISMINUCIÓN DEL APETITO, SIENDO UNA VENTAJA EL USO DE ESTA COMBINACIÓN EN PACIENTES DE DIFÍCIL CONTROL CON SOBREPESO.

EN CUANTO AL CONTROL DE LA HIPERLIPIDEMIA, NOSOTROS OBTUVIMOS LA - NORMALIZACIÓN DE LAS CIFRAS DE COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS EN EL 57% - DE LOS PACIENTES EN CONTRA DE LO PUBLICADO EN LA LITERATURA EN DONDE CON OTRAS COMBINACIONES NO SE OBTUVO UN EFECTO HIPOGLUCEMIANTE (41), - PERO QUE LO PODEMOS ADJUDICAR A LA DISMINUCION DEL SOBREPESO Y A EL EFECTO MENCIONADO DE LAS BIGUANIDAS EN LA INHIBICION DE LA SÍNTESIS - DE LOS LÍPIDOS (51,52,53) LO CUAL CORROBORAMOS AL CORRELACIONAR EL CONTROL DEL SOBREPESO CON EL CONTROL DE LA HIPERLIPIDEMIA, SIENDO DICHA - CORRELACIÓN DIRECTA.

EN BASE A LO ANTERIORMENTE DICHO LLEGAMOS A LAS CONCLUSIONES SIGUIENTES;

- 1) EL CONTROL METABOLICO EXCELENTE Y BUENO SE OBTUVO EN - EL 45% DE LOS CASOS ESTUDIADOS.
- 2) LA NORMALIZACIÓN DE LAS CIFRAS PROMEDIO DE COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS SE OBTUVIERON EN EL 57% DE LOS PACIENTES.
- 3) LA DISMINUCIÓN PORCENTUAL DE SOBREPESO FUÉ DE UN 24,9 A UN 13,3% EN 29 PACIENTES DE LOS 35.
- 4) AL PARECER EL CONTROL METABOLICO NO ES EL PARAMETRO DE MAYOR INFLUENCIA EN EL CONTROL DE LA HIPERLIPIDEMIA, EN CAMBIO LA RELACIÓN QUE EXISTE ENTRE EL CONTROL DIETETICO Y POR LO TANTO DEL SOBREPESO Y LA DISMINUCIÓN DE LAS CIFRAS DE COLESTEROL Y TRIGLICERIDOS SI SE ESTABLECIO EN FORMA DIRECTA.
- 5) EL FENFORMIN MÁS GLIBENCLAMIDA EN FORMA DIRECTA ES UN BUEN COADYUVANTE EN EL CONTROL DE LA DIABETES MELLITUS- EN LA DISMINUCIÓN DEL SOBREPESO Y EN LA REDUCCIÓN DE - LOS NIVELES DE LÍPIDOS.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- ROBERT H. WILLIAMS. "PANCREAS", TRATADO DE ENDOCRINOLOGIA. ROBERT H. WILLIAMS. 3ERA EDICION, EDITORIAL SALVAT, 1969. P. 623.
- 2.- SKYLER J. S., RAPTIS S. "SYMPOSIUM ON DIABETES MELLITUS". AMER J. MED 70, PART I (101-210), PART II (325-373), PART III (579-627), 1981.
- 3.- BLOOM S. R., BARNES A. J., ADRIAN T. E. "AUTOINMUNITY IN DIABETES INDUCED BY HORMONAL CONTAMINANTS OF INSULIN."
- 4.- CHRISTY M., GREEN A., CHRISTIAN B. "STUDIES OF THE HLA SYSTEM AND INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS". DIABETES CARE. 2:209, 1979
- 5.- GIVEN B. D., MAKO M. E., TAGER A. S. "DIABETES DUE TO ABNORMAL INSULIN". N. ENGLAND J. MED. 302:129, 1980.
- 6.- ROTTER J. I., ROMOIN D. C. "DIABETES MELLITUS . THE SEARCH FOR GENETIC MARKERS". DIABETES CARE 2:215, 1979.
- 7.- EATON R. P. "SYMPOSIUM ON INSULIN DELIVERY DEVICES". DIABETES CARE. 3:253, 1980.
- 8.- SKYLER J. S., RAPTIS S. "SYMPOSIUM ON BIOSYNTHETIC HUMAN INSULIN". DIABETES CARE. 4:139, 1981.
- 9.- SOLANO A., LIRA M. A., SANCHEZ S., MARTINEZ N. J. M. "CARACTERISTICAS Y COMPOR TAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS". ACTAS FAC. MED. UAG. 1:182, 1980.
- 10.- YOON J. W., AUSTIN M., ONODERA T. "VIRUS INDUCED DIABETES MELLITUS, ISOLATION OF A VIRUS FROM THE PANCREAS OF A CHILD WITH DIABETIC KETO ACIDOSIS". N. ENGL J. MED. 300:1173, 1979.

- 11.- N.D.DG."CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF DIABETES MELLITUS AND - PREGNANCY".DIABETES CARE.1:49,1978
- 12.- WEST K.M."STANDARIZATION OF DEFINITION,CLASSIFICATION,AND REPORTING IN DIABETES-RELATED EPIDEMIOLOGIC STUDIES".DIABETES CARE,2: 65,1979.
- 13.- CAHILG.F,McDEVIT T."INSULIN-DEPEND DIABETES MELLITUS,THE INITIAL LESIONS".N.ENGLAND J. MED.304:1454,1981,
- 14.- SOLOW H,HIDALGO R,SINGAI D.P."JUVENILE-ONSET DIABETES:HLA-A,-B,-C AND DR ALLOANTIGENS".DIABETES CARE 2:437,1979,
- 15.- FRANKEL N.:" SYMPOSIUM GESTATIONAL DIABETES".DIABETES CARE.3:399, 1980.
- 16.- MINTZ D.H,SKYLER S,CHEZ R.R."REVIEW OF DIABETES MELLITUS AND PREG NANCY".DIABETES CARE 1:49,1978.
- 17.- COLWELL J.A,LOPEZ-VIRELLA M,HALUSHKA P.V."REVIEW ON PATHOGENESIS OF ATHEROESCLEROSIS IN DIABETES MELLITUS".DIABETES CARE.4:121,1981
- 18.- WHEAT L.J." REVIEW ON INFECTION ON DIABETES MELLITUS".DIABETES -- CARE.3:187,1980,
- 19.- REGER H. UNGER,DANIEL W,FOSTER."DIABETES MELLITUS",TEXTBOOK OF EN DOCRINOLOGY,7MA,EDICION, EDITORIAL,W,B.SAUNDERS COMPANY,1985.
- 20.- PHILIP A. KERN."LIPID DESORDERS IN DIABETES MELLITUS".THE MOUNT SINAI J. OF MEDICINE,54:3,1987

- 21.- BALANT L."CLINICAL PHARMACOKINETIC OF SULPHONILUREA HYPOGLYCAEMIC DRUGS".CLINICAL PHARMACOKINETIC.6:215-41,1981.
- 22.- CAMPBELL D.B,ADRIANSENS P,HOPKINS Y.W."PHARMACOKINETIC AND METABOLISM OF GLICLAZIDE:A REVIEW".IN KEEN ET AL (EDS)GLICLAZIDE AND THE TREATMENT OF DIABETES.(ROYAL SOCIETY OF MEDICINE,LONDON),1980.
- 23.- SARTOR G,NELANDERA,SCHERSTEN B."INFLUENCE OF FOOD AND AGE ON THE SINGLE-DOSE KINETICS AND EFFECTS OF TOLBUTAMIDE AND CHLOROPROPAMIDE" EUROPEAN J.CLIN PHARM 17:285-93,1980.
- 24.- TAYLOR T,ASSINDER D.F,CHASSEAUD L.F."PLASMA CONCENTRATIONS,BIOAVAILABILITY,AND DISSOLUTION OF CHOROPROPAMIDE",EUR J.CLIN PHARM.11:207-12,1977.
- 25.- BINGLE J.P,STOREY G.W,WINTERJ.M."FATAL SELF-POISONING WITH PHENFORMIN". BR.MED.J.111:752,1970.
- 26.- SCOTT J,POFFENBARGER P,L."PHARMACOGENETICS OF TOLBUTAMIDE METABOLISM IN HUMANS".DIABETES,28:41-51,1979.
- 27.- SHARPE G.W." THE ADENYLATE CYCLASE-CYCLIC AMP SYSTEM IN ISLETS OF LANGERHANS AND ITS ROLE IN THE CONTROL OF INSULIN RELEASE".DIABETOLOGIA,16:287-96,1979.
- 28.- MALAISSE W.J,MAHY M,MALAISSE-LAGAE F."EFFECT OF SULPHONILUREAS ON CALCIUM UPTAKE AND INSULIN SECRETION BY ISLETS OF LANGERHANS",ARCH,INTERNAT PHARMACODYNAMIE THER.192:205-7,1971.
- 29.- OLEFSKY J.M,REAVEN J.M."EFFECT OF SULPHONILUREA THERAPY ON INSULIN BINDING TO MONONUCLEAR LEUKOCYTES OF DIABETIC PATIENTS",AM,J.MED; 60:89-95,1976.

( IV )

- 30.- LOCKWOOD D.H.,MALOFF B.L.,NOWAK S.M."EXTRAPANCREATIC EFFECTS OF \_\_ SULFONYLUREAS,POTENTIATION OF INSULIN ACTION TROUGH POST-BINDING MECHANISMS".AM.J.MED.74 (SIPPL 1A):102-8,1983.
- 31.- WATANABE C.K." STUDIES IN THE METABOLIC CHANGES INDUCED BY THE ADMINISTRATION OF GUANIDINE BASES".J.BIOL,CHEM.36:531,1918.
- 32.- FRANK E." UBER SYNTHALIN SCHLASSBEMERKUNG ZU DEN ERWIDERUNG VON H.STAUB.SYNTHALIN".MEDIZINISCHE KLINIK 24:563,1928.
- 33.- UNGAR G,PSYCHOYOS S,HALL H.A."ACTION OF PHENETHYLBIGUANIDE,AN HYPOGLYCEMIC AGENT,ON TRICARBOXILIC ACID CYCLE".METABOLISM.9:36 1960.
- 34.- MARBLE A,SELENKOW H.A,ROSE L.I."ENDOCRINE DISEASE:DIABETES MELLITUS. IN AVERY (ED)".DRUG TREATMENT,2DA ED.(ADIS PRESS,SYDNEY) 1980.
- 35.- ALBERTI KGMM,NATRAS M,"LACTIC ACIDOSIS".LANCET 2:25-9,1977
- 36.- LBOVITZ H.E,FIELDMAN J.M."ORAL HYPOGLYCEMIC AGENTS:MECHANISMS OF ACTION.IN FAJANS AND SUSSMAN (EDS)".DIABETES MELLITUS;DIAGNOSIS AND TREATMENT.VOL III,p 147-52 (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION,NEW YORK),1971.
- 37.- TRAVIS R.H,SAYERS G." INSULIN AND ORAL HYPOGLYCEMIC DRUGS?IN - GOODMAN AND GILMAN (EDS) PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS 4TH ED.P.1581-603 (MACMILLAN,NEW YORK),1970
- 38.- SCHAFFER G."SOME NEW ASPECTS ON THE INTERACTION OF HYPOGLYCEMIA PRODUCING BIGUANIDES WITH BIOLOGICAL MEMBRANES.BIOCHEMICAL PHARMACOLOGY 25:2015-24,1976.

- 39.- NATRASS M,ALBERTI KGMM."BIGUANIDES",DIABETOLOGIA 14:71-4,1978
- 40.- VIGNERI R,PEZZINO V,WONG K.Y."COMPARISSION OF THE IN VITRO -- EFFECT OF BIGUANIDES AND SULFONYLUREAS ON INSULIN BINDING TO- ITS RECEPTORS IN TARGET CELLS",J.CLIN ENDOCRINOL METAB 54:95-100,1982.
- 41.- GONZALEZ MILLAN."CLOROPROPAMIDA-METFORMIN EN DIABETICOS OBESOS O CON FALLA SECUNDARIA A SULFONILUREAS.PRENSA MED MEX ,AÑO XXX III:11,1968.
- 42.- P.KOSAK G."LIPID DISORDERS AND DIABETES".CLINICAL DIABETES MELLITUS.WB SAUNDERS COMPANY 1982 P.317
- 43.- GONZALEZ M."CLOROPROPAMIDA-METFORMIN EN DIABETICOS OBESOS O CON FALLA SECUNDARIA A SULFONILUREAS.PRENSA MED MEX.AÑO XXXIII: 12 1968.
- 44.- MELVIN J,SCHWARTZ."PHENFORMIN,SERUM-LIPIDS,AND DIABETES MELLITUS".LANCET 1:40,1965.
- 45.- MULTICENTER STUDY."PROSPECTIVE DIABETES STUDY,REDUCCION IN HBA1c WITH BASAL INSULI SUPPLEMENT,SULFONILUREA O BIGUANIDE THERAPY - IN MATURITY-ONSET DIABETES".DIABETES 34:793,1985.
- 46.-E.FRAZE."AMBIENT PLASMA FREE FATTY ACID CONCENTRATION IN NON IN SULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS:EVIDENCE FOR INSULIN-RESISTANCE".J.CLIN.ENDOCRINOL METAB 61:5,1985.
- 47.- MIRSKY S,SCHWARD M. "PHENFORMIN,DIABETIC CONTROL AND BODY --- WEIGHT".THE MOUNT SINAI.33:180,1966.
- 48.- WAXLER.S.H,LEEF M.R."PHERNFORMIN INDUCED WEIGHT LOST IN OBESE MICE".ANN.N.Y.ACAD.SCI.148:647,1968.

( VI )

- 49.- BOSHELL B.R,RODDAM R.F."EFFECTS OF PHENFORMIN ON INSULIN RESERVE AND RELEASE".ANN N.Y.ACAD.SCI.148:756,1968.
- 50.- BUTTERFIELD W.J.H."THE EFFECTS ON PHENFORMIN ON PERIPHERAL -- GLUCOSE UTILIZATION AND INSULIN ACTION IN OBESITY AND DIABETES MELLITUS".ANN.N.Y.ACAD.SCI.148:724,1968.
- 51.- ECHWARTS M.J,MIRSKY S."PHENFORMIN SERUM LIPIDS AND DIABETES - MELLITUS".LANCET.1:959,1965.
- 52.- PATEL,D.P,STOWERS J.M."PHENFORMIN IN WEIGHT REDUCTION OF OBESE NON-DIABETICS SUBJECTS".LANCET 2:282,1964.
- 53.- DEMPSEY M.E."INHIBITION OF LIPIDS BIOSYNTESIS".ANN.N.Y.ACAD.SCI.148:631,1968.