

11213  
5  
2e<sup>o</sup>

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO



DIVISION: MEDICINA INTERNA

Hospital Regional " 20 de Noviembre " I. S. S. S. T. E.  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

EFFECTO METABOLICO DE DOS SULFONILUREAS DE SEGUNDA  
GENERACION: " GLIPIGIDA vs GLIBENCAMIDA "



**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION  
**P R E S E N T A I**  
DR. AARON PIMENTEL MORALES

ASESOR: MIGUEL A. GUILLEN GONZALEZ



ISSSTE

MEXICO, D.F.

1983

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN



## **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 está 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.

INDICE    GENERAL :

- I.-,Introducción
- 2.- Objetivo, material y métodos
- 3.- Resultados
- 4.- Tablas
- 5.- Gráficas
- 6.- Discusión
- 7.- Conclusión
- 8.- Referencias bibliograficas.

## INTRODUCCION :

Es sorprendente que después de cuatro décadas de introducción de las sulfonilureas como hipoglucemiantes orales aún exista controversia acerca de su mecanismo de acción y efectos terapéuticos. Debido a ello actualmente han aparecido nuevos compuestos solos o combinados y constantes investigaciones sobre este tópico.

Los estudios comparativos reportados en la literatura demuestran que glicipida y glibenclamida, mejoran el metabolismo de la glucosa por estimulación sostenida sobre la secreción de insulina, siendo esto más pronunciado con glicipida debido a que su absorción intestinal es más rápida por lo que su acción es más temprana, alcanzando niveles de insulina más altos durante la primera fase de secreción y manteniendo cifras de péptido C mayores en la segunda fase. De esta manera mejora notablemente las cifras de glucosa post prandial evitando las hipoglucemias tardías o hiperglucemias de rebote. (2,3,6,7 y 8)

Por otro lado respecto a glibenclamida se ha demostrado que su absorción es más lenta e incompleta, alcanzando concentraciones plasmáticas terapéuticas tardíamente, obteniéndose una estimulación más constante sobre la secreción de insulina, resultando un aumento de la sensibilidad a la insulina lo que hace que la producción hepática de la glucosa sea menor, disminuyendo en cantidad importante la gluquemia de ayuno. (3,4 y 5)

Una característica de la diabetes mellitus tipo II es la defectuosa liberación de la insulina en la fase temprana, esto comprobado experimentalmente con la administración intravenosa de glucosa lo cual se ha propuesto como un posible factor etiológico en el manejo inadecuado de carbohidratos. (5)

Sin embargo la utilidad del tratamiento estriba en mantener los niveles de glucosa dentro de límites aceptables en forma permanente, por lo que se muestra necesario conocer el efecto de ambos medicamentos, sobre exámenes rutinarios de control en el paciente diabético como son : hemoglobina glucosilada, gluquemia de ayuno y postprandial, efectuando su correlación con los niveles de péptido C e insulina que nos traducirían de manera indirecta el efecto pancreático y extrapancreático de dichos medicamentos. (9)

**OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO :**

**Evaluar los efectos metabólicos de dos sulfonilureas de segunda generación.**

**HIPOTESIS :**

La glipicida por tener un efecto más temprano remendará mejor la descarga de insulina que glibenclamida de acción - más tardía.

## MATERIAL Y METODOS :

Se reunieron para el estudio 28 pacientes diabéticos tipo II, diagnosticados según los criterios vigentes de la Asociación Americana de Diabetes. Obteniéndose el previo consentimiento - del paciente para ingresar al estudio. El promedio de edad fué de  $54.6 \pm 12$  años, con rango de (42-65) años, 9 del sexo masculino y 19 del femenino, todos tratados previamente con sulfonilureas en dosis variables. Los criterios de inclusión fueron: - edad entre 35 y 65 años, tratamiento en curso con sulfonilureas de primera o segunda generación, no encontrarse en estado de descompensación aguda (cetoacidosis o estado hiperosmolar) que no existiera infección o embarazo. Se excluyeron a pacientes con nefropatías o hepatopatías. Se eliminaron aquellos que no se les pudo tener seguimiento.

La investigación tuvo un periodo de selección de 4 semanas en la primera ( semana -4), se llevo a cabo la evaluación clínica integral, recabandose especialmente el peso y la presión arterial. Se determinaron los siguientes exámenes de laboratorio : glucosa de ayuno y postprandial ( con carga de glucosa de 75 grs y determinación a las 2 hrs.), hemoglobina glucosilada y péptido C.

De acuerdo a los resultados obtenidos se modificó la dosis de hipoglucemiante con la finalidad de alcanzar una glucemia menor a 180 mgr/dl. Se reunieron 28 pacientes con tales características, a los cuales se les repitió la evaluación clínica y los mismos exámenes de laboratorio que previamente se habían efectuado.

El total de pacientes se dividió en forma aleatoria y a doble ciego en dos grupos. El primero de 13 pacientes, 6 hombres y 7 mujeres con promedio de edad de  $55.17 \pm 17$  y rango de (45-65) años el cual fué tratado con glipicida. El segundo grupo de 15 pacientes; 3 hombres y 12 mujeres con promedio de edad;  $53.6 \pm 8.4$  y rango de (42-65) años. tratado con glibenclamida.

La dosis administrada de ambos medicamentos equivalió al mismo número de tabletas con el que previamente estuviera tratando el paciente, llamese glipicida o glibenclamida.

La duración del tratamiento fué de dos meses, al cabo del cual se repitió la evaluación clínica y se determinó nuevamente: glucemia de ayuno y postprandial, hemoglobina glucosilada y péptido C.

La determinación de glucosa se realizó con el método de - glucosa oxidasa, la determinación de hemoglobina glucosilada - A1 por el método de electroforesis y péptido C por radioinmuno ensayo.

Se compararon los resultados obtenidos de glucosa de ayuno y postprandial, hemoglobina glucosilada y péptido C entre las semanas 0 y 8. El análisis intragrupal de variables se efectuó por la prueba "t" de Students pareada y el intergrupar por la prueba "t" de Students no pareada.

## RESULTADOS :

Ambos grupos tuvieron similitud en cuanto a la edad y el peso con una  $p > 0.2$  y  $p > 0.1$  respectivamente. La presión arterial no mostró cambios de importancia. En el grupo tratado con glicipida las modificaciones entre la semana 0 y 8 fueron las siguientes : la glucosa de ayuno cambió de  $138.5 \pm 26.8$  a  $135.8 \pm 19.48$  con  $p > 0.4$  (grafica No. 1). La glucemia postprandial de  $257 \pm 76.1$  a  $247.4 \pm 63.5$  con ( $p > 0.5$ ), (grafica No.2). La hemoglobina glucosilada de  $11.3 \pm 2.1$  a  $10.7 \pm 1.4$  con  $p > 0.3$ , (grafica no. 3). El péptido C de  $0.925 \pm 0.9$  a  $2.18 \pm 2.12$  con  $p > 0.3$ , (grafica No. 4).

El grupo tratado con glibenclamida mostró los siguientes cambios: la glucemia de ayuno se modificó de  $141.6 \pm 39.8$  a  $150 \pm 35.2$  con  $p > 0.4$ , (grafica No.5). La glucemia postprandial de  $239.4 \pm 93.4$  a  $257.7 \pm 103$  con  $p > 0.4$ . (grafica No. 6). La hemoglobina glucosilada de  $11.0 \pm 3.8$  a  $11.4 \pm 2.7$  con  $p > 0.45$  (grafica No. 7) y finalmente el péptido C de  $1.43 \pm 1.4$  cambió a  $2.2 \pm 1.37$  con  $p > 0.3$ , (grafica No. 8).

El analisis intergrupual e intragrupal por prueba "t" de Students no pareada y pareada respectivamente, demostró que - no existe significancia estadística en los resultados obtenidos tanto antes como después del tratamiento en ambos grupos. (tablas: 1,2 y 3).

T A B L A No. 1

GRUPO No. 1 ( GLIPICIDA )

	S E N A H A 0		S E N A H A 8		' t ' no pareada
	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	
GLUCOSA EN AYUNO	138.5	26.8	135.8	19.48	P > 0.4
GLUCOSA POSTPRANDIAL	237.0	76.1	247.0	63.5	P > 0.5
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	11.3	2.1	10.7	1.48	P > 0.3
PEPTIDO ' C '	0.9	0.9	2.18	2.12	P > 0.3
PESO	64.4	10.6	64.3	10.1	P > 0.1
EDAD	55.7	17.0			P > 0.2

T A B L A No. 2

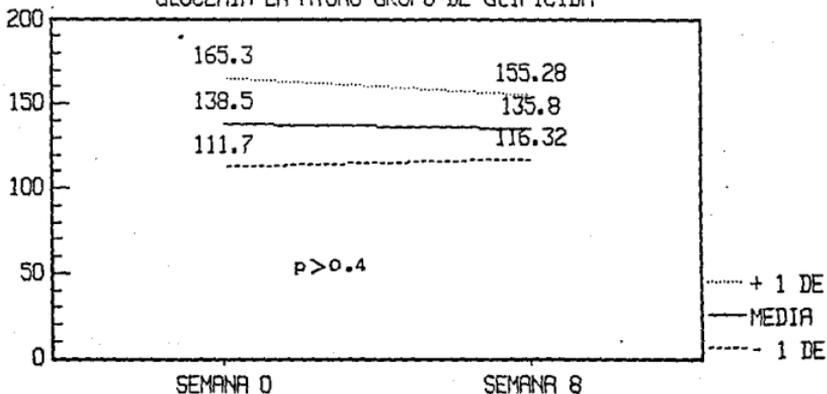
GRUPO No. 2 ( GLIBENCLAMIDA )

	S E M A N A 0		S E M A N A 8		' t ' no pareada
	$\bar{X}$	S	$\bar{X}$	S	
GLUCOSA EN AYUNO	141.6	29.8	150.0	35.4	p > 0.4
GLUCOSA POSTPRANDIAL	239.4	93.4	257.0	103.0	p > 0.4
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA	11.0	3.0	11.4	2.7	p > 0.45
PEPTIDO ' C '	1.4	1.4	2.2	1.3	p > 0.3
PESO	69.1	9.4	73.9	2.9	p > 0.1
EDAD	53.6	8.4			p > 0.2

T Á B L A No. 3

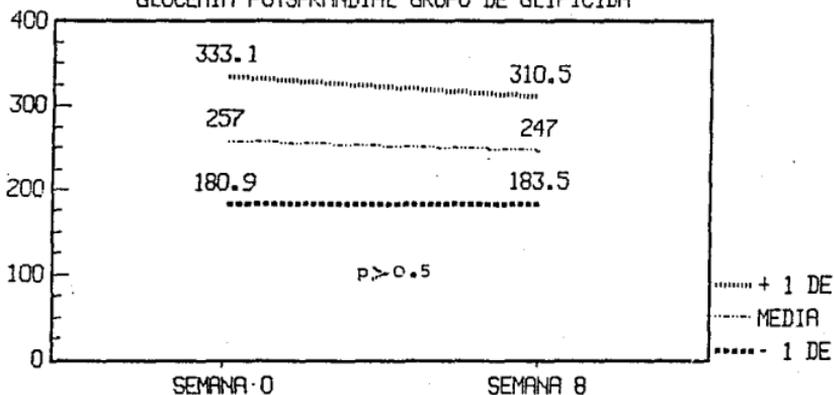
PRUEBA " T " DE STUDENT PAREADA	
Glicemia de ayuno	P > 0.3
Glicemia postprandial	P > 0.1
Hemoglobina glucosilada	P > 0.3
Peptido C	P > 0.5
Peso	P > 0.1
Edad	P > 0.2

I.S.S.S.T.E  
HOSPITAL REGIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
GLUCEMIA EN AYUNO GRUPO DE GLIPICIDA



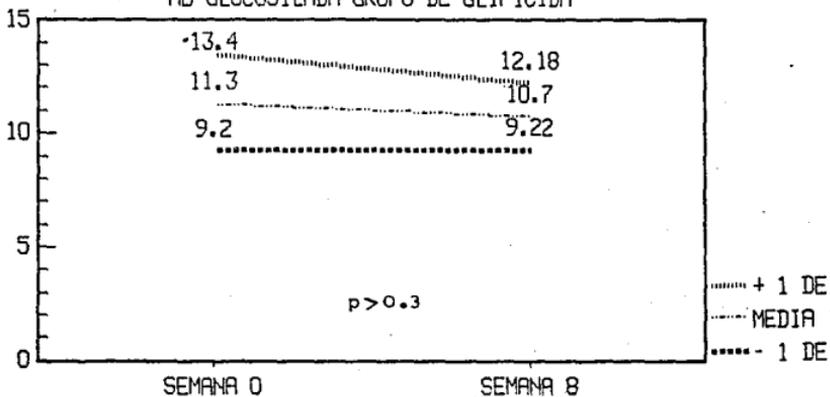
GRAFICA No. 1

I.S.S.S.T.E  
HOSPITAL REGIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
GLUCEMIA POTSPRANDIAL GRUPO DE GLIPICIDA



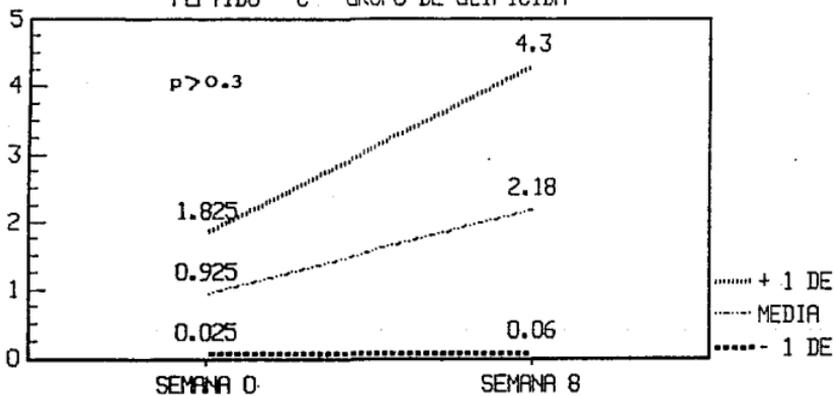
GRAFICA No. 2

I.S.S.S.T.E  
HOSPITAL REGIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
Hb GLUCOSILADA GRUPO DE GLIPICIDA



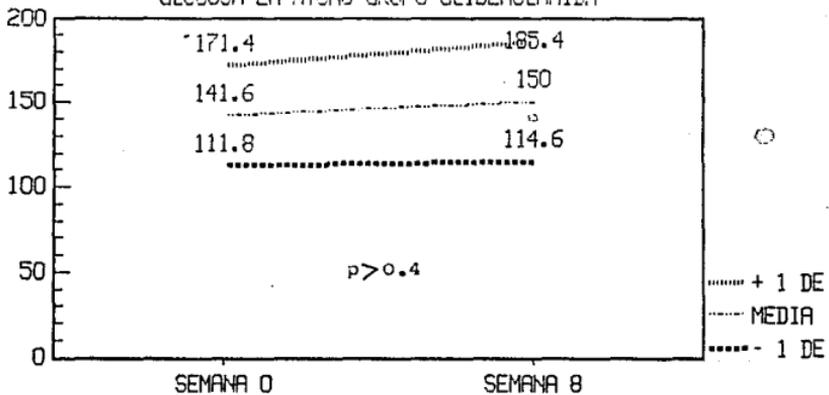
GRAFICA No. 3

I.S.S.S.T.E  
 HOSPITAL REGIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "  
 SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
 PEPTIDO " C " GRUPO DE GLIPICIDA



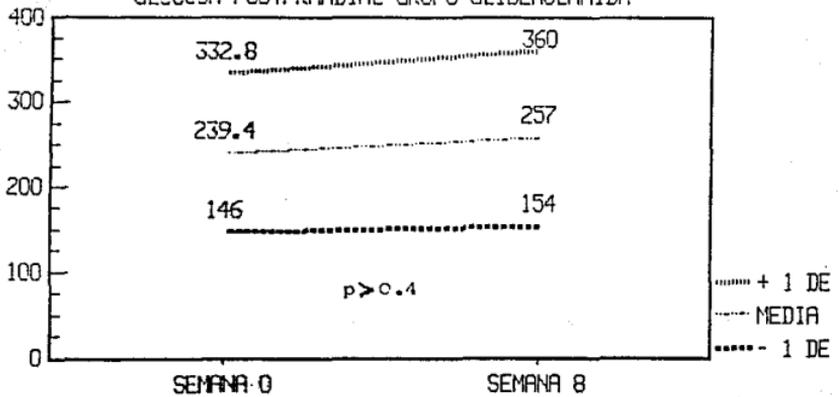
GRAFICA No. 4

I.S.S.S.T.E  
 HOSPITAL REGIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "  
 SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
 GLUCOSA EN AYUNO GRUPO GLIBENCLAMIDA



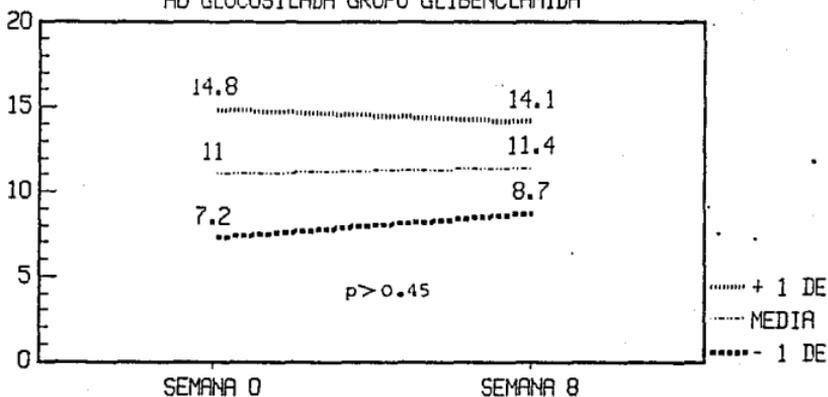
GRAFICA No. 5

I.S.S.S.T.E  
HOSPITAL REGIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
GLUCOSA POSTPRANDIAL GRUPO GLIBENCLAMIDA



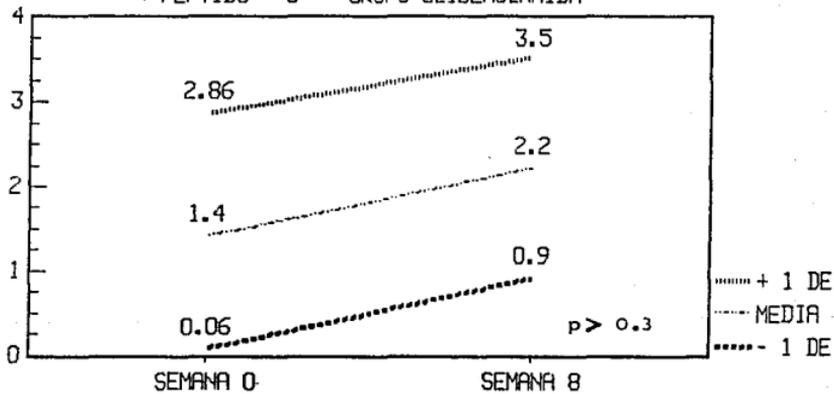
GRAFICA No. 6

I.S.S.S.T.E  
HOSPITAL REGIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
Hb GLUCOSILADA GRUPO GLIBENCLAMIDA



GRAFICA No. 7

I.S.S.S.T.E  
HOSPITAL REGIONAL " 20 DE NOVIEMBRE "  
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGIA  
PEPTIDO " C " GRUPO GLIBENCLAMIDA



GRAFICA No. 8

## DISCUSION:

Los estudios comparativos sobre estos dos medicamentos que se han publicado en la literatura mundial, han tratado de encontrar las cualidades farmacológicas de cada medicamento - con la finalidad de resolver los problemas fisiopatológicos que ocurren en el paciente diabético, sin embargo en los resultados no existe acuerdo, concluyéndose que ambos compuestos con estructura química y peso molecular similar son capaces de reducir casi en la misma proporción los niveles de glucosa de ayuno, algunos reportes han hecho notar más eficacia con glibenclámina, dado su efecto de liberación más prolongado. (3,4 y 5).

La glipicida en sus estudios realizados hace notar su liberación más temprana, disminuyendo con mayor eficacia los niveles de glucemia postprandial e incrementando notablemente las cifras séricas de péptido C.

Los efectos farmacológicos respecto a tiempo de tratamiento muestran que los cambios metabólicos son alcanzados a los 2 meses de administrar el medicamento, por lo que consideramos que el estudio realizado se adapta a la respuesta farmacológica obtenida en otros estudios. (2,3,6,7 y 8)

De acuerdo a lo mencionado, nuestro estudio demuestra que en base a los parámetros metabólicos de control en el paciente diabético, ninguno de los dos medicamentos ofrece ventajas en resultados sobre los cambios metabólicos que se pueden esperar al dar tratamiento con hipoglucemiantes de segunda generación.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES :

En el estudio realizado, observamos que el péptido C se incrementa notablemente tanto con glipícida como con glibenclamida, sin embargo este cambio metabólico no mejora los niveles de glucemia de ayuno, postprandial y de hemoglobina glucosilada.

Cuando analizamos el grado de dispersión encontramos - que los cambios obtenidos en las variables no tienen significado estadístico.

Debido a esto concluimos que los resultados obtenidos en el tratamiento con glipícida y glibenclamida por periodo de dos meses es el mismo para ambos grupos, de tal manera - que ninguno muestra superioridad terapéutica. Por lo que sugerimos es necesario continuar el análisis por periodos de tratamiento más prolongados con la finalidad de establecer - las cualidades y utilidad en el tratamiento continuo del paciente diabético tipo II .

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

- 1.- Leon P. Krall. Sulfonylurea therapy. The Diabetes Annual 1988: 4
- 2.- L. Groop, E. Wahlin, Boll et al. Pharmacokinetic and Metabolic Effects of Glibenclamide and Glipizide in type 2 diabetes. Eur Clin Pharmacol. 1985 ; 28
- 3.- Peer Klose, Frederiksen y Erik Fleming Mogensen. Comparación clínica entre glipicida y glibencamida en el tratamiento de diabetes del adulto. Reporte de un estudio doble ciego comparativo cruzado. Current Therapeutic Research. 1982; 2 (1)
- 4.- Marck Gutniak, Suen Gunnar Karlande et al. Gliburide decreases insulin requirement. Increases B cell insulin sensibility. Effects of short and long term combined treatment in secondary failure sulfonylurea. Diabetes Care 1987 ; 10 ( 5 ).
- 5.- Lief Groop, Livio Luzi et al. Different effects of gliburide and glipizide on insulin secretion and hepatic glucose production in normal an NIDDM subjects. Diabetes 1987 ; 36.
- 6.- Hecht, A. Gersberg, H. Hales M. Metabolism. 1973 ; 21 .
- 7.- Lebowitz and H.E. Second generation sulfonylurea. What are the and what in they value ? . Clin Diabetes. 1984 ; 84 ( 2 )
- 8.- Lebowitz and H.E. Glipizide: A second generation sulfonylurea agent. Pharmacotherapy. 1985 ; 63 ( 5 )
- 9.- Phiscisyan Guide to Non Insulin Dependent. ( type II ). Diabetes. American Diabetes Association.