

58
Lej.

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.

HOSPITAL GENERAL

"DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ".

I. S. S. S. T. E.

"Efecto del tratamiento: Glibenclamida-metformin sobre el descontrol metabólico de pacientes con Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente"

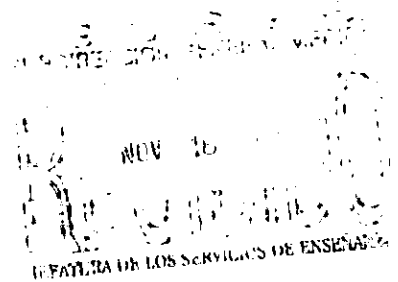


SERVICIO: MEDICINA INTERNA

AUTOR: NORMA MATEOS SANTACRUZ

ASESORES: DR. OSCAR HERNANDEZ AGUIRRE

DR. GERARDO CALLEJAS HERNANDEZ



octubre ~~1998~~

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

277480

1998



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

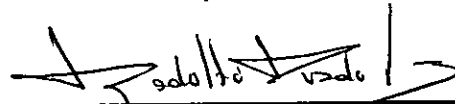
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

NOV. 14 1997

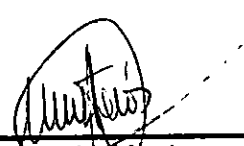
COORD. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION



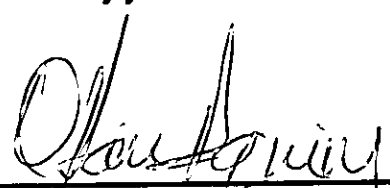
Dra. Ma. Eugenia Espinoza Pérez.
Coordinador de enseñanza e investigación.



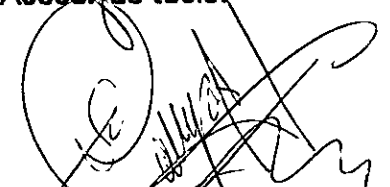
Dr. Rodolfo Prado Vega.
Coordinación de la comisión de investigación.



Dr. Fernando Mustaros Plá.
Profesor titular del curso de Medicina Interna.
y jefe de servicio.



Dr. Oscar Hernandez Aguirre.
Asesor de tesis.



Dr. Gerardo Callejas Hernandez.
Asesor de tesis.



Dra. Norma Mateos Santa Cruz.
Autor de tesis.

Mateos N.; Hernandez O.; Callejas G.: EFECTO DEL TRATAMIENTO GLIBENCLAMIDA-METFORMIN SOBRE EL DESCONTROL METABOLICO DE PACIENTES CON DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE

Se observo el efecto del tratamiento glibenclamida-metformin en 12 pacientes con Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) elegidos en forma aleatoria con descontrol metabólico, quienes se encontraban con dosis máxima de glibenclamida, y glucosa sérica en ayunas mayor de 180 mg/dl. Los pacientes se estudiaron durante 14 semanas, iniciando el tratamiento con 425 mg/día de metformin, incrementando la dosis gradualmente cada 2 semanas, hasta llegar a una dosis total de 2550/día. El promedio de glucosa sérica en ayunas y hemoglobina glucosilada al ingreso fue de 252.4 mg/dl, y 8.8% respectivamente. El promedio de glucosa sérica en ayunas y de hemoglobina glucosilada al termino del estudio fue de 167.2 mg/dl, y 6.6% respectivamente. Mientras que el promedio de triglicéridos basal fue de 294.5mg/dl vs 182.5 mg/dl, observándose una reducción del 38% al finalizar el estudio. Al iniciar el estudio los 12 pacientes fueron incluidos dentro de un Índice de Control Metabólico (ICM) malo, y así mismo al concluirse quedaron clasificados de la siguiente manera: ICCM malo 3 pacientes (25%); ICM regular 4 pacientes (33.3); ICM aceptable 1 paciente (8.3%); ICM bueno 4 pacientes 33.3%). Concluyendose por lo tanto que la combinación de sulfonilurea-metformin en pacientes con DMNID mal controlados disminuye favorablemente la concentración de glucosa sérica en ayunas. Por lo tanto los resultados sugieren que el metformin puede ser de utilidad en pacientes con DMNID mal controlados a pesar de tratamiento con dosis máxima de glibenclamida.

Mateos N.; Hernandez O.; Callejas G.: TREATMENT EFFECT OF GLIBENCLAMIDE-METFORMIN IN POOR GLYCEMIC CONTROL OF PATIENTS WITH NON INSULINE DEPENDENT DIABETES

The effect treatment was studied in 12 patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM), whose fasting plasma glucose concentration was greater than 189 mg/dl, with maximal sulfonylurea doses. Patients were studied after during week 14 receiving 425 -2550 mg/day metformin. The mean fasting plasma glucose concentrations (MFGC) 252.4 mg/dl and glycosylated hemoglobine level of 8.8%, were all significantly lower after the administrations of metformin. The improvement in glycemic control was MFGC 167.2 mg/dl and 6.6% glycosilated hemoglobine level, associated with a decrease in fastin plasma glucose concentrations of 33%. On the other hand the tylyceride concentrations were also lower after 14 week of studied. The improvement indexes of metabolic control in patients eight (66.6%) after metformin treatment. Thus, the addition of metformin to sulfonylurea treated patients with NIDDM not well controlled with sulfonylurea in good glicemic control significantly lowered fasting plasma glucose concentrations. The results suggest thatt metformin may be of significant clinical utility in patients with NIDDM not well controlled sulfonylurea compounds.

INTRODUCCION

La diabetes mellitus no insulino dependiente (DM tipo II), es una enfermedad de importancia crucial debido a su incidencia y prevalencia en nuestro país, por lo que se requieren estudios aplicados en población mexicana con el empleo de Glibenclamida-Metformin, en pacientes diabéticos.

Resurge nuevamente la utilización de biguanidas, de estos el Metformin en el tratamiento de la DMNID, por el efecto en la disminución de los niveles de glucosa sanguínea. Existen controversias aún respecto a su mecanismo de acción preciso.

El propósito del estudio, fué mantener a los pacientes mejor controlados con la utilización de dosis máxima de Glibenclamida-Metformin durante 14 semanas.

De alguna manera esto repercutirá en el número de hospitalizaciones al año, consultas. Pero lo más importante para el paciente al estar mejor controlado, es ver el retardo en la aparición de complicaciones a largo plazo. Permitiendo además al paciente una alternativa más de tratamiento, en casos que no hayan respondido a glibenclamida aislada.

El presente estudio se realizó en el Hospital General Dr. Fernando Quiroz en pacientes diabéticos no insulino dependiente, dada su incidencia y prevalencia de esta enfermedad. Los objetivos del estudio fueron medir las concentraciones de glucosa sérica, Hb A1c, colesterol y triglicéridos en ayunas y de esta manera observar la influencia sobre el índice de control metabólico durante un periodo de 14 semanas.

MARCO TEORICO

La diabetes Mellitus es una enfermedad determinada genéticamente, el sujeto que la padece tiene alteraciones del metabolismo de carbohidratos, grasas, proteínas, acompañada de una absoluta o relativa deficiencia en la secreción de insulina y con grados variables de resistencia a esta. Cuando la enfermedad llega a desarrollarse plenamente, se caracteriza por hiperglicemia en ayunas y que de acuerdo al tiempo de evolución, se acompaña de complicaciones micro y macroangiopáticas.²

La diabetes no insulino dependiente representa casi el 90% de todos los diabéticos del mundo occidental. Tiene bases genéticas, así como factores ambientales y el estilo de vida influyen en la aparición y evolución de la enfermedad.

La diabetes mellitus no dependiente de insulina (tipo II), se caracteriza clínicamente por los siguientes rasgos: Alta frecuencia familiar, aparición por lo general en la edad adulta, está asociada con obesidad e hipertensión arterial esencial, con respuesta a tratamiento dietético; casi siempre suele haber adecuada respuesta a los hipoglucemiantes orales; baja tendencia a la cetosis, así como una mayor tendencia a l estado hiperosmolar no cetósico.

LOS LIPIDOS EN LA DIABETES MELLITUS

El paciente diabético tiene una alta incidencia de factores de riesgo cardiovascular. Su relación con la hiperlipidemia es una asociación directa causa-efecto. que incrementa 4-5 veces el riesgo de padecer enfermedad coronaria, en comparación con sujetos no diabéticos. En la diabetes mellitus se afectan todas las clases de lipoproteínas. La prevalencia de hiperlipidemia en pacientes con DMNID es 2 o 3 veces mayor que en la población en general. La anormalidad más común es la hipertigliceridemia, estimándose en 10 a 20% de los pacientes. Este trastorno afecta con más frecuencia a los triglicéridos de las partículas VLDL.(1,2,9)

Observamos que en la hipertensión, microalbuminuria y una elevación de cotransportadores sodio-litio en los eritrocitos, están asociados con elevación de triglicéridos y disminución en los niveles de HDL-colesterol en pacientes diabéticos, como resultado de esto último probablemente hay un incremento en el catabolismo de las HDL(1,2,9,10)

OBJETIVOS TERAPEUTICOS

El tratamiento de la diabetes está dirigido a aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida, así como prevenir complicaciones agudas y crónicas.

El inicio de la terapia es de 4-6 meses de un programa individualizado de dieta y ejercicio supervisado por personal de salud. Sin embargo, a pesar de ello no se ha logrado un control de glicemia adecuado, la intervención farmacológica está indicada. Los medicamentos utilizados para el tratamiento de la DMNID incluyen insulina, sulfonilureas, y metformin. (3)

Cerca de un 15% son portadores de diabetes mellitus insulino dependiente (DMDI), en cambio alrededor del 80% son portadores de DMNID, y generalmente tienen sobrepeso y resistencia a la insulina por la obesidad, aunada a una resistencia intrínseca de la enfermedad. Su principal efecto es incrementar la sensibilidad de la célula-Beta a la glucosa.

Todas las sulfonilureas inhiben directamente el flujo de potasio de las células pancreáticas in vitro. Los receptores de las sulfonilureas pueden estar asociados a un canal de ion potasio ATP sensible. (3,4)

La disminución de la hiperglicemia mejora la secreción de insulina y puede ser en parte la vía por la cual la terapia a largo plazo con sulfonilureas incrementa la sensibilidad hepática y muscular a la insulina. La glibenclamida tiene una vida media de 2-3 hrs, con un tiempo medio de eliminación de 10 hrs, su metabolismo se lleva a cabo en hígado. La dosis máxima recomendada es de 20 mgs/día. (3,4.)

El mejor control de la glucosa sérica con sulfonilureas es asociado con disminución en el colesterol sérico total, triglicéridos, triglicéridos VLDL, colesterol VLDL, disminución de los niveles de colesterol LDL, y las HDL pueden aumentar o no modificarse.

Las biguanidas son compuestos los cuales tienen dos moléculas de guanidina. Las drogas de esta clase son: buformin, fenformin, y metformin. Este último eliminado únicamente por el riñón, cerca del 90% de una dosis oral es excretada a las 12 hrs. El metformin puede usarse solo, o conjuntamente con insulina, o bien con sulfonilureas. (5,6,7,8)

A nivel gastrointestinal reduce la absorción de glucosa, inhibe la gluconeogénesis, estimula la captación tisular de glucosa, incrementa la unión de la insulina-receptor. Reduce la producción hepática de glucosa, mejora la tolerancia a la glucosa oral, así como incrementa la captación muscular de glucosa. (2,3,7,10, 11,14,15)

En relación a los niveles de lípidos, el metformin reduce el nivel sérico de colesterol LDL y triglicéridos VLDL. Así mismo se ha encontrado una disminución en las VLDL de colesterol. Se encontrado en diversos estudios un aumento del 10% en las HDL tanto en sujetos sanos como en pacientes diabéticos (5,8,9,10,12).

En los pacientes que tienen insuficiencia de la célula beta y que progresan a un punto en el cual la secreción de insulina no puede ser estimulada por una sulfonilurea, el metformin puede ser la droga de elección. La combinación de glibencamida-metformin disminuye la glucosa sérica y los valores de hemoglobina glucosilada en pacientes con DMNID que se encuentran con dosis máxima de sulfonilurea. (5,6,8).

Los efectos colaterales más comunes del metformin son a nivel gastrointestinal: anorexia, náusea, vómito, malestar abdominal y diarrea. Esto ocurre inicialmente en un 5 a 20%, pero son usualmente es transitorias. (5,10)

Aquellos pacientes con insuficiencia renal deben ser excluidos, así como aquellos con insuficiencia hepática, historia de acidosis láctica, insuficiencia cardiaca o condiciones de hipoxia tisular que aumenten el metabolismo anaerobio. (5,8,10,15).

El metformin está disponible en tabletas de 500 y 850 mgs, puede tomarse con alimentos, e ir aumentando la dosis paulatinamente. La dosis máxima recomendada es de 3 g. /dia. (10)

El metformin puede suspenderse temporalmente en caso de cirugía y antes de la administración de medio de contraste intravenoso, así como en pacientes con sepsis, enfermedad gastrointestinal severa, trauma y eventos agudos cardiovasculares.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto del tratamiento glibenclamida-metformin sobre el índice de control metabólico de pacientes con DMNID.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

a. Describir los efectos del tratamiento en pacientes con DMNID en descontrol metabólico con glibenclamida -Metformin sobre las concentraciones de glucosa sérica en ayuno.

b. Observar la influencia del tratamiento glibenclamida-metformin sobre los niveles de hemoglobina glucosilada, en pacientes con DMNID.

c. Observar cual es el efecto del tratamiento combinado glibenclamida-metformin sobre la concentración de colesterol y triglicéridos.

d. Establecer las indicaciones precisas, contraindicaciones y los efectos colaterales del uso de metformin-glibenclamida.

IV. MATERIAL Y METODO.

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio de tipo experimental, prospectivo, aleatorio, transversal y descriptivo.

Universo:

Todos los pacientes de ambos sexos con diagnóstico de Diabetes Mellitus Tipo II No Insulino de pendientes (DMNID), adscritos al Hospital General "Dr. Fernando Quiróz Gutierrez" del ISSSTE.

Muestra:

La muestra fué determinada aleatoriamente de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión:

- *Pacientes de ambos sexos con DMNID entre 40 y 70 años.
- *Glucosa sérica \geq 140 mg /dl.
- *Depuración de creatinina en orina de 24 hrs (\geq a 60ml/min)
- *Creatinina sérica $<$ a 1.4 mg/dl en hombres y menor a 1.3 mg/dl en mujeres.
- *Pruebas de funcionamiento hepático normales.

Fueron excluidos los pacientes que presentaran:

- *Enfermedad cardiovascular.
- *Insuficiencia renal crónica.
- *Insuficiencia hepática
- * Tratamiento durante seis meses previos al estudio con Insulina.
- *Uso de sustancias que interactuen con el metabolismo del metformin.

Eliminándose una vez incluidos en el estudio aquellos que:

- *Presentaran proceso infeccioso con repercusión sistémica.
- *Falta de apego al tratamiento.
- *Intolerancia al medicamento (síntomatología severa gastrointestinal)

DISEÑO:

Este estudio se llevó a cabo durante el período de mayo a septiembre de 1997, en el cual se incluyeron pacientes de ambos sexos, con DMNID, (clasificación de la "National Data Group") y que a pesar de estar en tratamiento a base dieta e hipoglucemiantes orales del tipo de la glibenclamida a 20 mg/24 hr. (dosis máxima), se encontraran con un índice de control metabólico "regular" o "malo". El cual fué definido bajo los criterios de la "American Diabetes Association and the European NIDDM policy group" (tabla1). De acuerdo con estos antecedentes, a los pacientes incluidos se les determinó al momento de ingresar al estudio: glucosa, colesterol, triglicéridos y Hb A1c séricos en ayuno; depuración de creatinina en orina de 24 hrs, EGO e historia clínica completa. Una vez seleccionado el grupo de estudio inició el tratamiento a base de Metformin 425 mg/día + 20 mg de glibenclamida, con incremento gradual de la dosis cada 2 semanas hasta una dosis máxima de 2550 g. de acuerdo a las determinaciones de glucosa sérica y estado clínico. Llevandose un seguimiento de los pacientes durante 16 semanas, al término de las cuales se realizó nuevamente la determinación de glucosa, colesterol, triglicéridos y Hb A1c séricos en ayuno; depuración de creatinina en orina de 24 hrs, EGO.

Los resultados fueron analizados por medio de porcentajes y medidas de tendencia central y se presentan en cuadros y gráficas.

tabla.1. Índice Bioquímico del Control Metabólico en pacientes con Diabetes Mellitus

INDICE	BUENO	ACEPTABLE	REGULAR	MALO
Glucosa en ayuno (mg/dl)	80-120	120-140	140-180	>180
Glucosa Post-prandial(mg/dl)	80-140	140-180	180-235	>235
Hemoglobina A1C(%)	<6.0	6.0-7.5	7.5-9.0	>9.0
Colesterol Total (mg/dl)	<200	200-220	200-240	>240
Colesterol HDL(mg/dl)	>40	35-40	30-35	<30
Triglicéridos (mg/dl)	<150	<150-200	<200-240	>240

RESULTADOS

Se incluyeron 12 pacientes con DMNID, 6 del sexo femenino y 6 de sexo masculino con un 50% respectivamente para cada sexo.

Las edades se encontraron con rango entre 40-70 años; 1 entre 40 y 45 años (8%); 3 de 51-55, (25%); 5 de 56-60, (41%); 2 de 61-65, (16%); y 1 de 66-70, (8%).

Observamos que el promedio de glucosa basal (al momento de ingresar al estudio) fué de 252.4 mg/dl, con una dosis promedio de Metformin (DPM) de 460 mg;

A la 2a semana (S2), la glucosa promedio (Gpm) fué de 221mg/dl, y la DPM de 850 mgs.

A la semana 4 (S4), los Gpm de 190.5 mg/dl, y DPM 1239 mgs.

A la semana 6 (S6), los Gpm de 169.4 mg/dl, y la DPM de 1677 mg;

A la semana 8 (S8) los Gpm 172.6 mg/dl, y la DPM de 1747 mgs.

A la semana 10 (S10), los Gpm era de 154.1 mg/dl, con una DPM de 1854 mgs.

Durante la semana 12 (S12) los Gpm fueron de 162.5 mg/dl, y la DPM era de 1972 mgs.

Y a la semana 14 (S14) los pacientes tuvieron Gpm de 167.2 mg/dl, y una DPM de 1902 mgs.

Graficamente se observa la glucosa promedio por semana y la dosis de Metformin (gráfica 4), en la que se observa que conforme se aumenta la dosis de metformin, la curva de glucosa disminuye notablemente, sin llegar a ser necesario utilizar la dosis máxima de metformin en todos los pacientes.

Durante el estudio 2 pacientes cursaron con glucosa promedio altas, de 273.5 mg/dl, sin embargo una paciente por iniciativa propia no tomó la dosis necesaria a pesar de haberse dado la indicación.

La dosis máxima utilizada en el estudio fue de 2550 mgs en 3 pacientes (25%).

Respecto a los niveles de Hb glucosilada el promedio al ingreso del estudio fué de 8.8%, mientras que al termino del estudio fué de 6.6%, mostrandonos una reducción del 25% de HB A1c.

Referente al perfil de lípidos, el promedio de colesterol al inicio fué de 216 mg/dl, y al final del estudio de 221.9.

Por otro lado el promedio de triglicéridos basales fue de 294.5 mg/dl, y de 182.5 mg/dl al finalizar el estudio, lo que demuestra un decremento del 38.1% .

El peso se mantuvo sin modificaciones. con un peso inicial de 70.2kgs y de 69.6 kgs al terminar es estudio.

Todos los pacientes se clasificaron de acuerdo al índice de control metabólico (ICM) recomendado por la American diabetes association and European NIDDM pollycy group. Al iniciar el estudio, y todos fueron incluidos bajo el término de ICM "malo". Al concluir el estudio la clasificación se vió notablemente modificada de la siguiente manera: ICM "malo", 3 pacientes (25%); ICM "regular" 4 pacientes, (33%); ICM "aceptable" 1 paciente (8.3%) y ICM "bueno" 4 pacientes (33.3%) , lo que nos demuestra que el promedio total de mejoramiento fué del 75%.

GRAFICAS

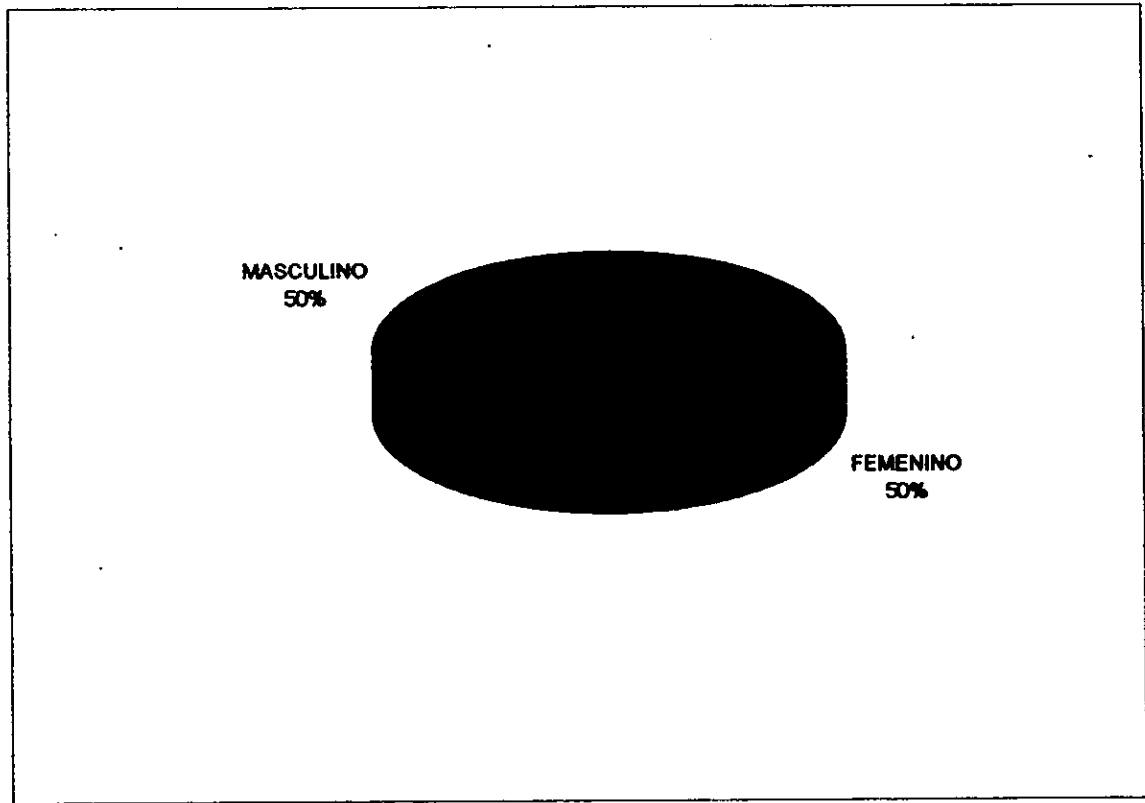
**EFFECTO DEL TX METFORMIN - GLIBENCLAMIDA
EN PACIENTES CON DESCONTROL METABOLICO**

DISTRIBUCION DEL SEXO

SEXO	NUMERO	%
FEMENINO	6	50%
MASCULINO	6	50%
TOTAL	12	100%

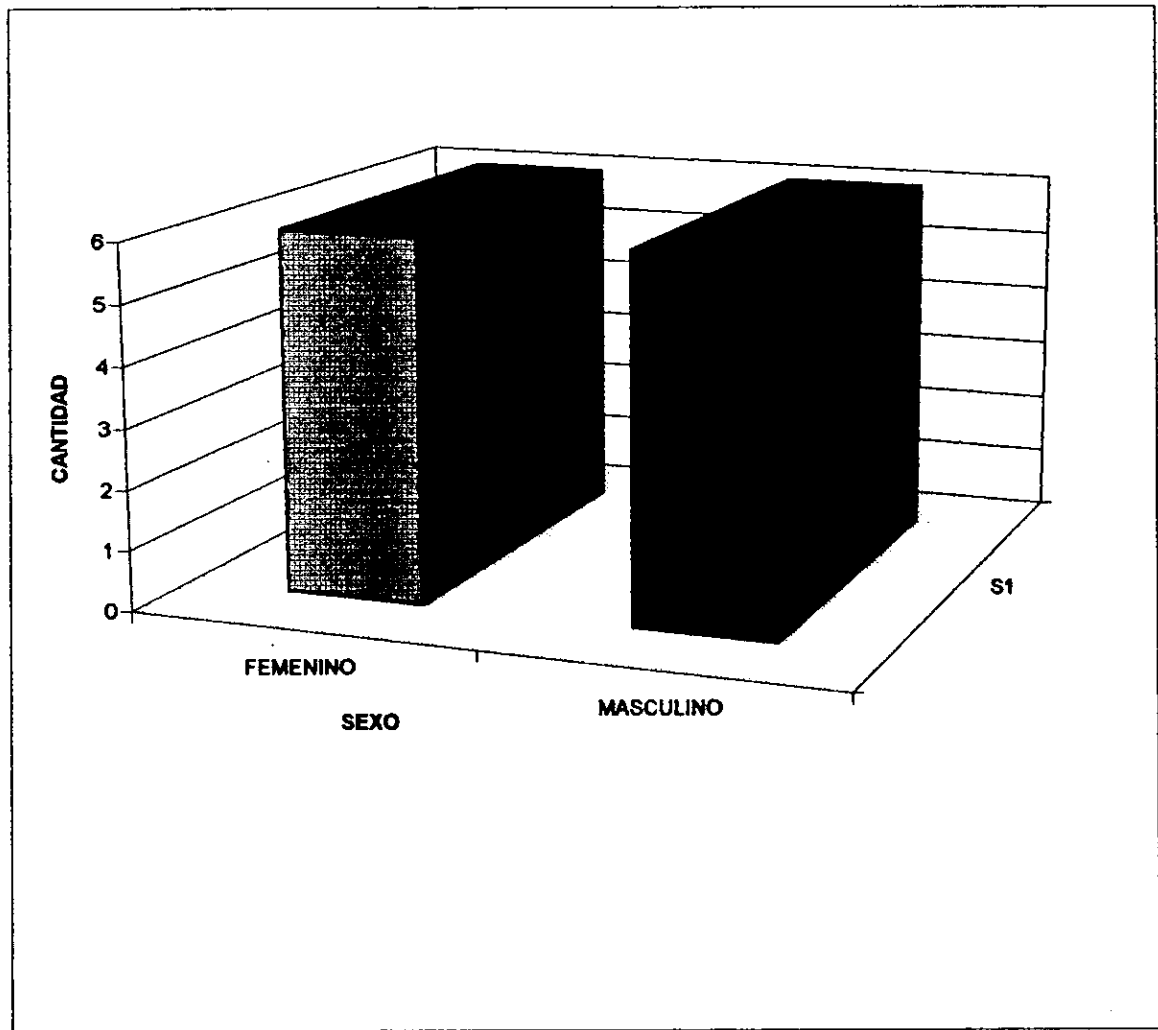
EFECTO DEL TX METFORMIN - GLIBENCLAMIDA EN PACIENTES CON DESCONTROL METABOLICO

DISTRIBUCION DEL SEXO



EFFECTO DEL TX METFORMIN - GLIBENCLAMIDA EN PACIENTES CON DESCONTROL METABOLICO

DISTRIBUCION DEL SEXO



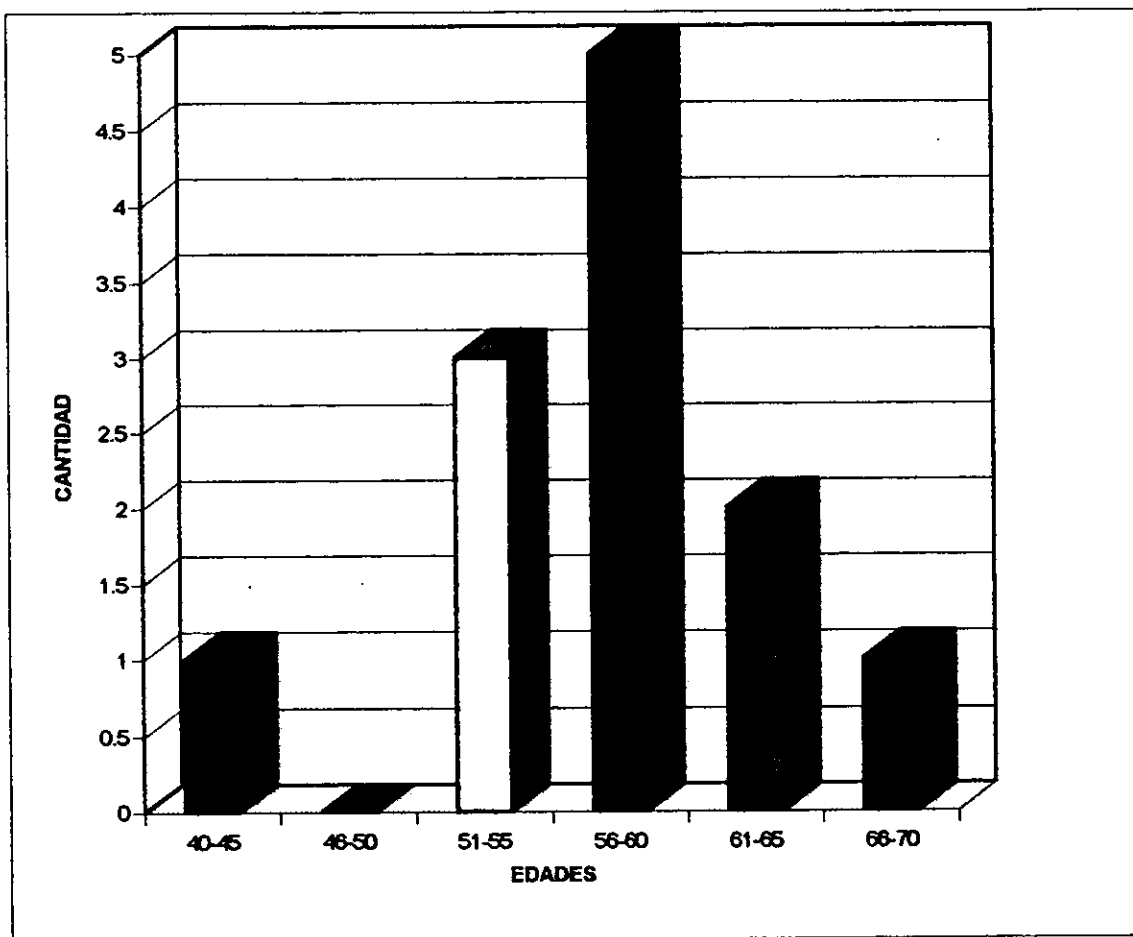
EFEECTO DEL TX METFORMIN - GLIBENCLAMIDA EN PACIENTES CON DESCONTROL METABOLICO

DISTRIBUCION DE PACIENTES DIABETICOS POR EDAD

EDAD	Fx	Fac	%
40-45	1	1	8.33
46-50	0	1	0.00
51-55	3	4	25.00
56-60	5	9	41.67
61-65	2	11	16.67
66-70	1	12	8.33
TOTAL	12		100

EFECTO DEL TX METFORMIN - GLIBENCLAMIDA EN PACIENTES CON DESCONTROL METABOLICO

DISTRIBUCION DE PACIENTES DIABETICOS POR EDAD

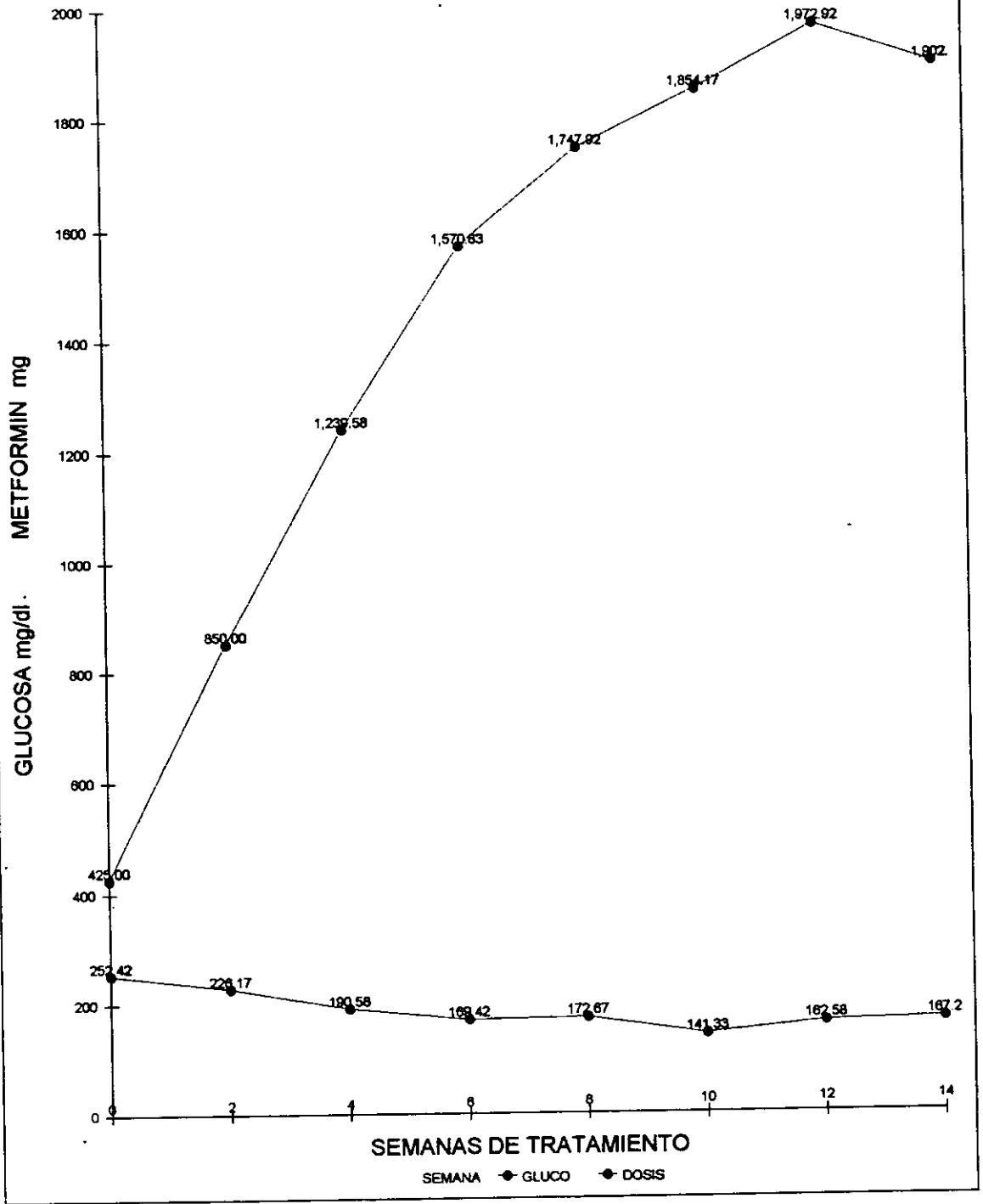


**EJECIO DEL METFORMIN-GCSBENCAMIDA SOBRE LA CONCENTRACION
DE GLUCOSA SERICA.**

PACIENTE	GLUCOSA INGRESO mg/dl	DOSIS METFORMIN mg	GLUCOSA 2/SEM mg/dl	DOSIS METFORMIN mg	GLUCOSA 4/SEM mg/dl	DOSIS METFORMIN mg	GLUCOSA 6/SEM mg/dl	DOSIS METFORMIN mg
1	386	425	289	850	250	1275	238	1700
2	217	425	160	850	160	1275	127	1700
3	184	425	180	850	152	1275	166	1700
4	240	425	214	850	140	1275	136	1275
5	346	425	340	850	211	1275	179	1700
6	275	425	236	850	227	1275	177	1700
7	307	425	322	850	282	1275	277	1700
8	225	425	208	850	205	1275	185	1700
9	240	425	226	850	198	1275	128	1275
10	187	425	178	850	112	850	152	1275
11	185	425	165	850	160	1275	102	1275
12	238	425	196	850	190	1275	166	1850
TOTAL	3,029.00	5,100.00	2,714.00	10,200.00	2,287.00	14,875.00	2,033.00	18,850.00
PROMEDIO	252.42	425.00	226.17	850.00	190.58	1,239.58	169.42	1,570.83

PACIENTE	GLUCOSA 8/SEM mg/dl	DOSIS METFORMIN mg	GLUCOSA 10/SEM mg/dl	DOSIS METFORMIN mg	GLUCOSA 12/SEM mg/dl	DOSIS METFORMIN mg	GLUCOSA 14/SEM mg/dl	DOSIS METFORMIN mg	PROMEDIO PACIENTE	
									GLUCOSA	DOSIS NET.
1	222	2125	228	2550	250	2550	325	1700	273.5	1646.875
2	115	1700	111	1700	109	1700	101	1700	137.5	1381.25
3	144	1700	160	1700	124	1700	120	1700	153.75	1381.25
4	240	1700	157	1700	130	1700	133	1700	173.75	1328.125
5	177	2125	170	2550	180	2550	176	2550	222.25	1753.125
6	216	1700	176	1700	171	1700	173	1700	206.375	1381.25
7	270	2125	0	2125	278	2550	288	2550	250.5	1700
8	188	1700	180	1700	178	1700	185	1700	194.25	1381.25
9	145	1700	163	2125	160	2550	168	2550	178.625	1593.75
10	140	1275	130	1275	150	1850	149	1850	149.75	1206.25
11	105	1275	108	1275	110	1275	102	1275	129.625	1115.625
12	110	1850	113	1850	111	1850	107	1850	153.75	1475
TOTAL	2,072.00	20,975.00	1,696.00	22,250.00	1,961.00	23,675.00	2,007.00	22,825.00		
PROMEDIO	172.67	1,747.92	141.33	1,854.17	162.58	1,972.92	167.25	1,902.08		

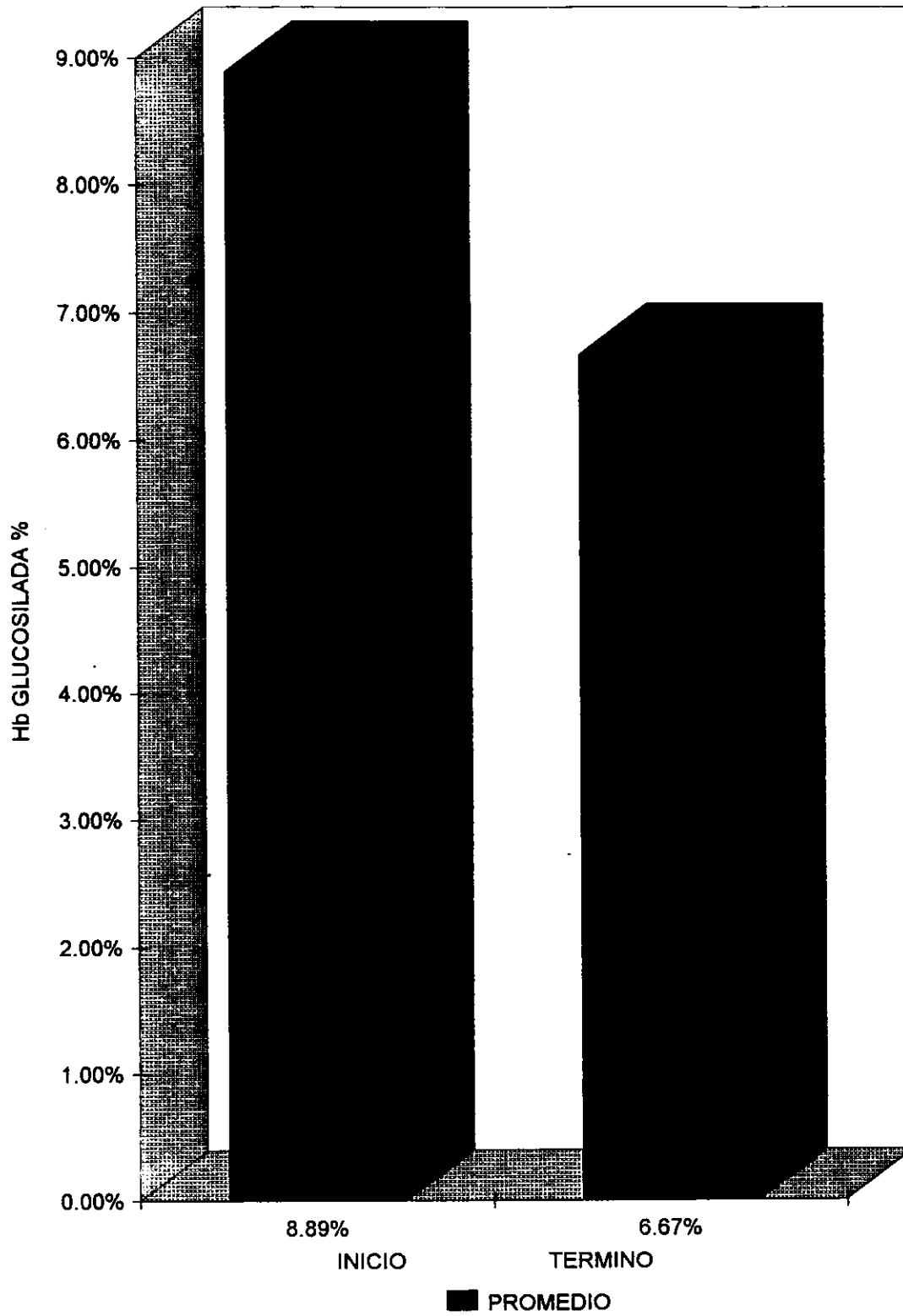
METFORMIN-GLIBENCLAMIDA/GLUCOSA



**EFFECTO DEL METFORMIN-GLIBENCLAMIDA
SOBRE
NIVELES DE HB GLUCOSILADA**

PACIENTE	INICIO %	TERMINO %
1	8.7	8.5
2	6.5	4.9
3	10.4	6.5
4	7.1	6.4
5	10.5	6.9
6	10.8	6.1
7	9.5	9.9
8	7.9	6.6
9	10.9	6.4
10	9.6	6
11	6.5	6
12	8.3	5.9
TOTAL	106.7	80.1
PROMEDIO	8.89%	6.67%

NIVELES DE Hb GLUCOSILADA



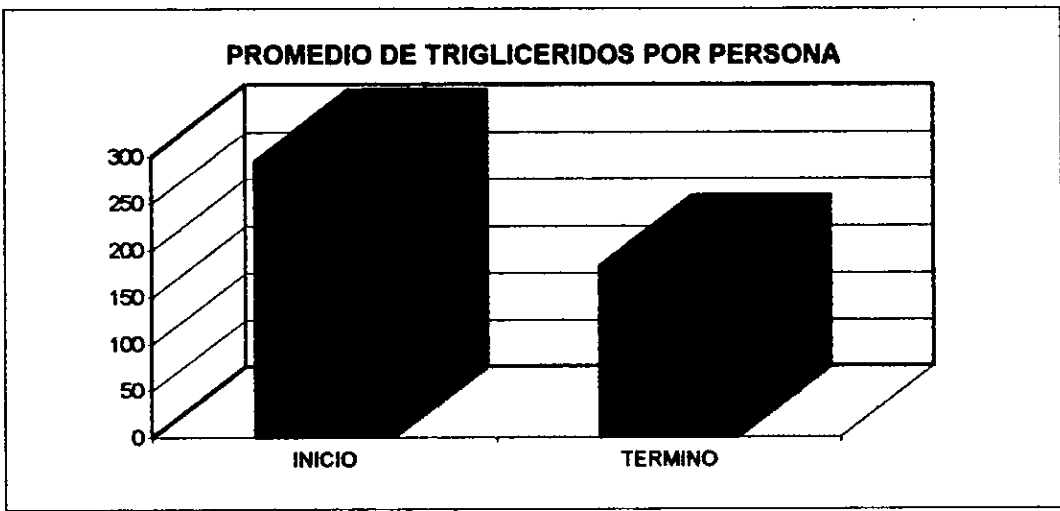
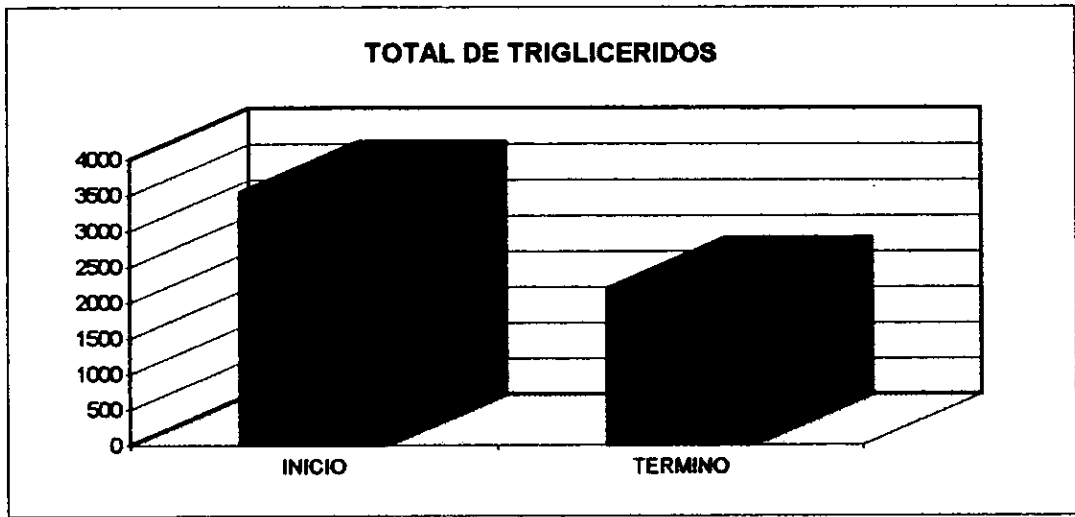
EFECTO DEL TX METFORMIN - GLIBENCLAMIDA EN PACIENTES CON DESCONTROL METABOLICO

NIVELES DE TRIGLICERIDOS AL INICIO Y AL TERMINO DEL ESTUDIO

PACIENTE	INICIO	TERMINO
	<i>Triglicéridos mg/d</i>	<i>Triglicéridos mg/d</i>
1	163	162
2	239	156
3	149	170
4	440	360
5	295	113
6	386	119
7	124	71
8	212	212
9	401	122
10	551	396
11	167	135
12	407	174
TOTAL	3534	2190
PROMEDIO	294.5	182.5

EFFECTO DEL TX METFORMIN - GLIBENCLAMIDA EN PACIENTES CON DESCONTROL METABOLICO

NIVELES DE TRIGLICERIDOS AL INICIO



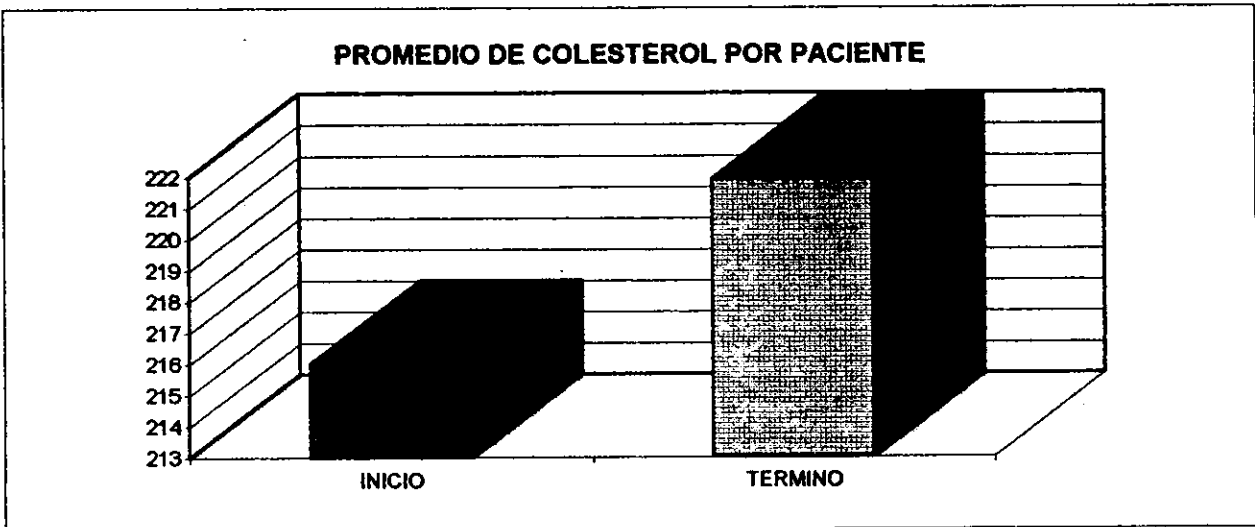
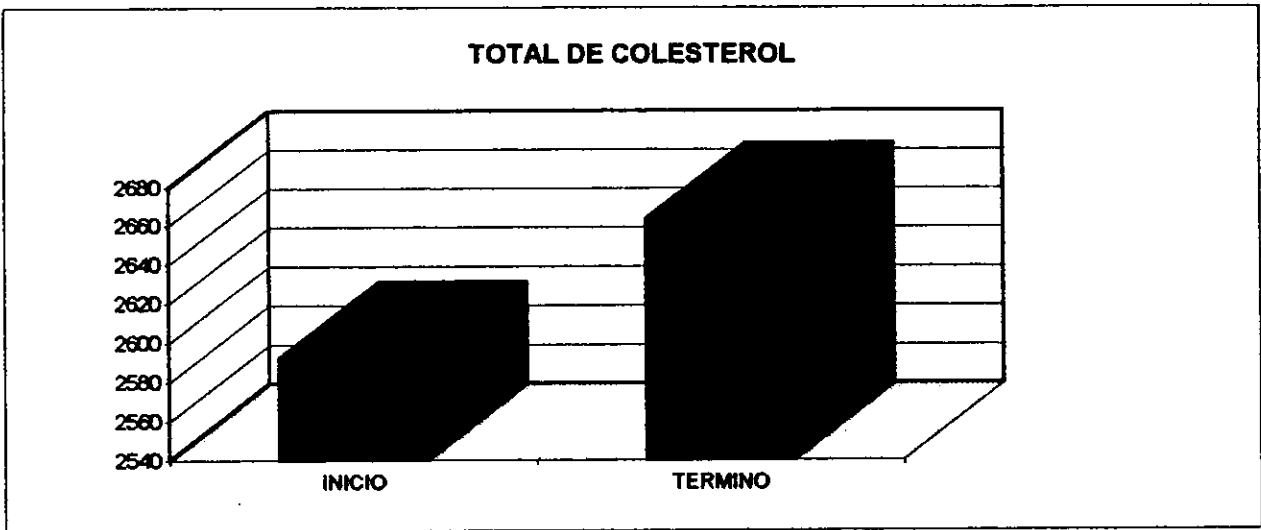
EFECTO DEL TX METFORMIN - GLIBENCLAMIDA EN PACIENTES CON DESCONTROL METABOLICO

NIVELES DE COLESTEROL AL INICIO Y AL TERMINO DEL ESTUDIO

PACIENTE	INICIO	TERMINO
	<i>Colesterol mg/d</i>	<i>Colesterol mg/d</i>
1	189	233
2	198	203
3	162	171
4	145	169
5	240	222
6	241	225
7	167	175
8	231	238
9	301	219
10	311	318
11	167	239
12	240	251
TOTAL	2592	2663
PROMEDIO	216	221.92

EFECTO DEL TX METFORMIN - GLIBENCLAMIDA EN PACIENTES CON DESCONTROL METABOLICO

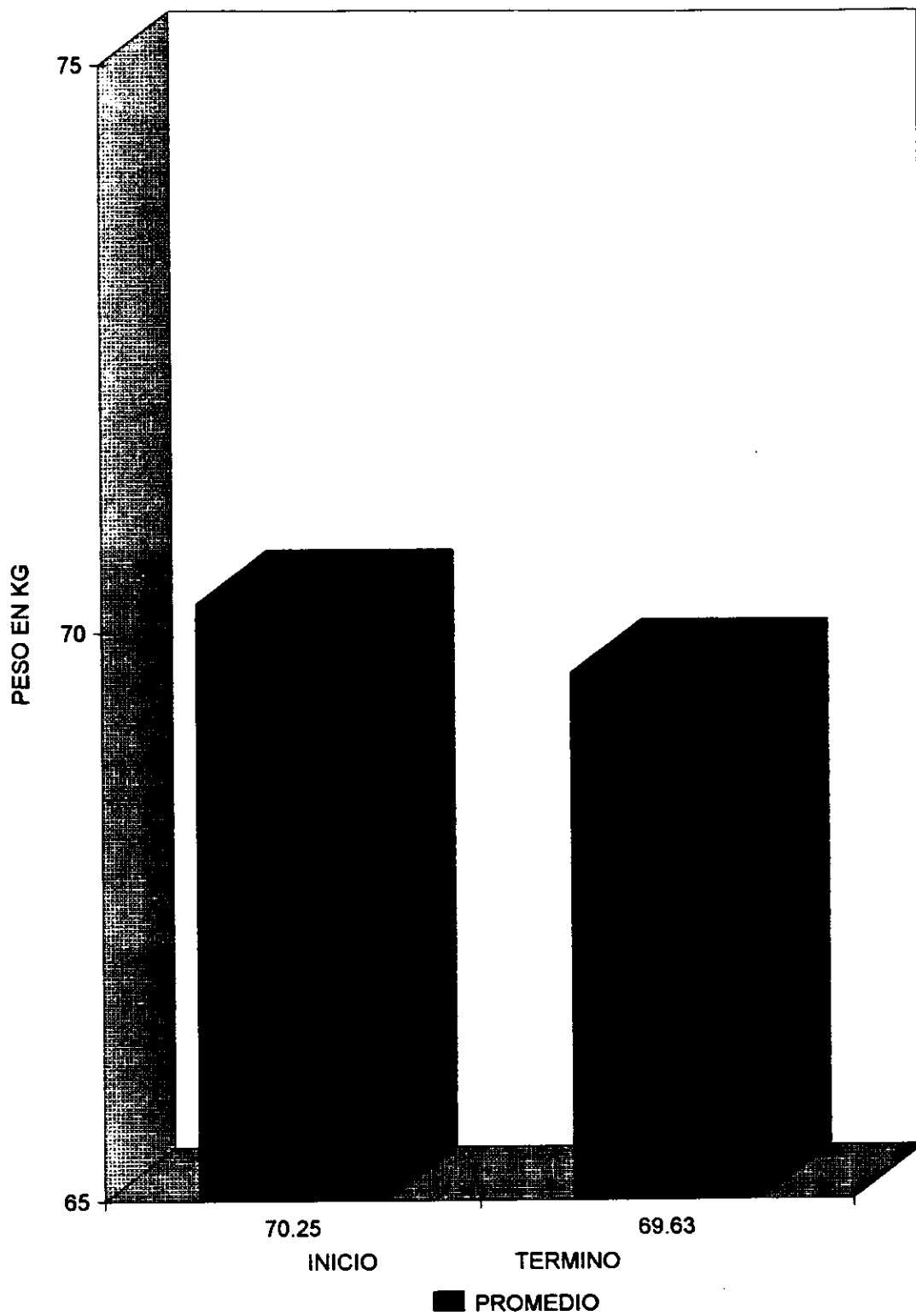
NIVELES DE COLESTEROL AL INICIO Y AL TERMINO DEL ESTUDIO



**EFEECTO DEL TX GLIBENCLAMIDA METFORMIN
EN PACIENTE CON DESCONTROL METABOLICO**

PACIENTE	INICIO KG.	TERMINO KG.
1	57.5	58
2	75	74
3	69	67
4	73	72.5
5	72	72
6	66	65.2
7	76	76.2
8	74	73.6
9	74.5	74
10	81	81
11	55	54.1
12	70	68
TOTAL	843	835.6
PROMEDIO	70.25	69.63

EFFECTO DEL TRATAMIENTO GLIBENCLAMIDA-METFORMIN



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

INDICE DE CONTROL METABOLICO

ICM	INICIO	TERMINO
BUENO	0	4
ACEPTABLE	0	1
REGULAR	0	4
MALO	12	3

DISCUSION

Los efectos metabólicos del metformin parecen estar relacionados con 3 factores: 1) *Supresión basal de la producción hepática de glucosa*; 2) *mejora la utilización de glucosa a nivel celular*, 3) *aumenta la sensibilidad tisular a la insulina, la cual está relacionada con una disminución en el peso corporal*. Además se menciona que in vitro inhibe la glucogenólisis hepática. (3,5,6,9,10.).

En el presente estudio no observamos cambios en lo que respecta al peso corporal, como se menciona en otros estudios, al utilizar metformin, lo cual puede ser atribuido a una disminución en la ingesta de alimento, ya que este puede tener un efecto anoréxico. (8). A nivel periférico el metformin incrementa el metabolismo oxidativo, así como aumenta la utilización de glucosa por el intestino por medio de la vía del metabolismo no oxidativo.

El tratamiento combinado metformin-sulfonilurea ha sido reportado que disminuye la glucosa basal en más de un 20%, que la sulfonilurea sola según una revisión realizada por Hermann y cols.(10). Nosotros observamos una reducción de la glucosa sérica en ayunas del 33% respecto a la basal, lo que es similar al reportado en la literatura.

Defronzo y cols. Señalan de acuerdo a su estudio realizado, que existe un efecto benéfico sobre la glucosa sérica y en los niveles de hemoglobina glucosilada, cuando se añade al tratamiento Metformin, observando que alas 29 que al termino de su estudio, había una reducción de 1.7 ± 0.1 puntos %.(6). En nuestro estudio, observamos, con respecto a los valores de hemoglobina glucosilada basal, una disminución de 2.1 puntos por % lo que equivale a un 30.7% de reducción. Lo cual nos señala marcadamente el efecto benéfico del metformin.

Este efecto del metformin se ha atribuido a la acción que tiene, sobre la insulina, al incrementar la unión de esta a su receptor en algunas células, tales como eritrocitos, monocitos, hepatocitos, adipocitos, y células de músculo liso. así mismo se ha observado que aumenta la afinidad a la insulina en los sitios que presentan baja afinidad; de esta manera el metformin evita el estado de resistencia a la insulina, facilitando la unión con los receptores.(10,16).

En el estudio realizado por Defronzo y Cols. en 1995 donde se comparó el tratamiento con Metformin como monoterapia y terapia combinada con metformin-sulfonilurea, fueron bien tolerados, con mejoría en la glucosa sérica y en la concentración de lípidos en pacientes con DMNID mal controlados a pesar ser tratados con dieta y sulfonilurea. En el presente estudio observamos una mejoría en el índice de control metabólico cuando se agregó metformin al tratamiento de los pacientes, los cuales previamente se encontraban bajo monoterapia con sulfonilurea.

Los factores de riesgo asociados con acidosis láctica incluyen creatinina sérica mayor de 1.5, mg/dl, enfermedad cardiovascular, pulmonar y hepática. (10)

La incidencia de acidosis láctica relacionada con fenformin es de alrededor de 0.25 a 1 caso por 1000 pacientes al año, a diferencia del metformin con 0.03 casos por 1000 pacientes al año. Pudiéndose explicar esto por que el metformin a diferencia del fenformin, se une pobremente a la membrana mitocondrial, y no inhibe el transporte de electrones ni altera la oxidación de glucosa. (5,10, 17)

El efecto del metformin en los niveles de lípidos, es reduciendo el nivel sérico de colesterol LDL, triglicéridos VLDL. Observándose una disminución del 50% en pacientes con hipertrigliceridemia, por una disminución en la producción de las mismas; según lo observado por Johnston y cols. En nuestro estudio no observamos mejoría en los niveles de colesterol total, pero si en los niveles de triglicéridos totales en aproximadamente 38.1%. Se menciona que el metformin lo lleva a cabo a través de la disminución de la actividad de la hidroximetaril-glutaril-CoA reductasa y acil -CoA colesterol aciltransferasa como lo demuestran estudios llevados a cabo en ratas diabéticas, sugiriendo que la droga puede suprimir la biosíntesis y almacenamiento de colesterol a nivel intestinal. (10).

De acuerdo con toda esta revisión y como lo demuestran diversos estudios el índice metabólico mejora notablemente con el uso de metformin y sulfonilurea de tal manera que al termino de nuestro estudio en los 12 pacientes incluidos, el índice de control metabólico mejoró en 9 de ellos lo que equivale a un 75% del total de pacientes incluidos.

CONCLUSIONES

1. La combinación en el tratamiento de pacientes con DMNID a base de Glibenclamida-Metformin, disminuye las concentraciones de glucosa sérica, triglicéridos y hemoglobina glucosilada, logrando, de esta manera que el índice de control metabólico mejore notablemente al cabo de un periodo de 14 semanas de tratamiento.
2. Con el uso de metformin, se evita el efecto de hipoglucemia, que se presenta con el uso de otros medicamentos en el tratamiento de la DMNID, ya que el metformin no es un hipoglucemiante sino un anti-hiperglucemiante, por lo que su utilización se hace mas segura.
3. El uso de metformin está indicado en aquellos pacientes con descontrol metabólico e hipertrigliceridemia a pesar de encontrarse con dosis máxima de glibenclamida, siempre y cuando se encuentren con función renal conservada y ausencia de enfermedades que condicionen hipoxia tisular (EPOC, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca y sepsis) así como en aquellos que cursen con datos de insuficiencia hepática
4. Durante el tratamiento con metformin es importante evitar el uso de medicamentos o sustancias que interactúen con su metabolismo como, la ingesta de alcohol y cimetidina.
5. Los efectos colaterales del metformin son principalmente gastrointestinales y generalmente son transitorios de manera que a dosis terapéuticas practicamente se encuentran ausentes, y es bien tolerado por los pacientes evitando así la suspensión del tratamiento por parte del paciente.
6. Es notorio el efecto benéfico del metformin-glibenclamida, sin embargo su costo, si bien no es elevado, tampoco se encuentra siempre al alcance de los pacientes, por lo que consideramos conveniente que este medicamento sea incluido en el cuadro básico de medicamentos de todo el sector salud.
7. El metformin ha sido utilizado en Canada, Gran Bretaña y el resto de Europa por más de 30 años, y fué aprobado para su uso en los Estados Unidos en diciembre de 1994 por la FDA. (16). En nuestro país, su uso ha sido cada vez mayor sin embargo los reportes sobre sus efectos en nuestra población aun son escasos, de ahí nuestro interés por dar a conocer a través de este estudio los efectos benéficos del metformin sobre nuestra población de pacientes con DMNID y estimular la realización de estudios futuros, que ayuden a mejorar el bienestar de los pacientes con DMNID y disminuir la aparición de complicaciones crónicas.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Stiner G. Hyperinsulinaemia and hypertriglyceridemia. *J Int Med*; 1994: 236 (Supp736): 23- 6.
- 2.- Manzato E., Grepaldi G. Dyslipoproteinemia and manifest diabetes. *J Int Med* 1994: 236 (supp 736) 27-31.
3. Gerich J. E.: Oral Hypoglycemic agents. *N. Engl Med.* 1989; 321: 1231-45.
4. Lefth C., Groop M.D.; Sulfonylureas in NIDDM. *Diabetes Care*;15, 6,1992. 737-753.
5. De Fronzo R. Goodman M.A. y Cols. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The N. Eng J Med.* 1995; 31: 541-549.
6. Stumvoll, M.D.Nurjahan, Ph.D. Perriello Gabrielle, et al. Metabolic Effects Of Metformin In Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The New Eng J Med* . 1995; 31: 550-4.
7. Reaven G.M. Johnston P. Hollenbeck C.B. et al. Combined metformin-sulfonylurea treatment of patients with noninsulin-dependt diabetes in fair too poor glyceimic control. *J. Clin Endocrinol Metab* 1992; 74: 1020-6.
8. Croofford B.O. M.D.; Metformin. *The N Eng J Med.* 1995.; 333,9. 588-89.
9. Wu M.S.; Johnston P. Et al. Effect of metformin on carbohydrate and lipoprotein metabolism in NIDDM patients. *Diabetes Care*; 13, 7. 1990. 1-8.
10. Clifford J. Bailey Ph. D. Biguanides and NIDDM, *Diabetes Care*, 15:6. 1992. 772-775.
11. Pierrelle G.; Misericordia P. Volph E. Et al. Acute antihyperglycemic mechanism of metformin in NIDDM. *Diabetes*; 43. 1994. 920-27.
12. Dinesh K.; Nagi M.R.; YUdquin S.J. Effects of metformin on insulin resistense, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjets. *Diabetes Care.* 16;4. 1993. 621-9.
13. De Fronzo R. Barzilai N.; Simonson D.C. Mechanism action in obese an lean noninsulin-dependent diabetic subjets. *J Clin Endocrinol Metab* 1991. 73: 1294-301.

14. Jackson R.A.; Hawa M.L.; Jaspan J.B. Et al: Mechanism of metformin action in noninsulin-dependt diabetes. 1987; 36: 632-40.
15. Klip AS. Lawrence A.;Leter M. Et al: Cellular mechanism of action of metformin. Diabetes care; 13;6. 1990. 696-704.
16. Landing K. ; Tengborn L. Treating insulne resistance in hypertension with metformin reduces both blood pressure and metabolic risk factors. J Int Med, 1991. 229: 181-87.
17. Kuehnie H.F. New therapeutic for treatment of NIDDM. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 1996; 104(2): 93-101.
18. Cusi K.; Consoli A.; De Fronzo R.A. Et al. Metabolic effects of metformin on glucose and lactate metabolism in Noninsulin-Depedent diabetes mellitus. J Clinical Endocrinol Metab. 1996. 81(11). 4059-67.
19. Fanghanel S. G.; Sánchez R.L. Metabolismo en el paciente con diabetes mellitus. Temas de Medicina Interna ;1993.1(4). 725-37.
20. Islas S.; Lifshitz A.. Diabetes Mellitus . Interamericana, México, 1993. 8-14, 67-77.
21. Kahn R.C.,Shecter Y.; Insulina, agetes hopoglucemiantes orales y farmacología del páncreas endócrino en: Las bases de la terapéutica, México 1995,octava ed. 1415-45.