

11226
201.132



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Departamento de Medicina General, Familiar
y Comunitaria

Clínica "Dr. Ignacio Chávez"
I.S.S.S.T.E.

VENTAJAS Y EFECTO A LARGO PLAZO DE LA COMBINACION DE INSULINA Y SULFONILUREAS (GLIBENCLAMIDA) EN EL CONTROL DE LA GLUCOSA EN DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE POBREMENTE CONTROLADOS CON INSULINA.

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el Título de la Especialidad:
MEDICINA GENERAL FAMILIAR

presenta

DR. TOMAS RAMIREZ ROJAS



México, D. F. a 24 de Febrero de 1987

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.

INDICE

	<u>Página</u>
Antecedentes	1
Problema.....	3
Métodos que evalúan los efectos de las Sulfonilureas.	6
Objetivos.....	8
Justificación.....	9
Diseño	11
Material y Método	13
Resultados	17
Discusión	26
Conclusiones.....	30
Referencias	31

ANTECEDENTES

En 1921 Banting y Best aislaron la insulina y demostraron sus efectos terapéuticos en perros y humanos diabéticos- (1), posteriormente en 1936 fué introducido el uso de insulina de larga duración, simplificando el tratamiento del diabético que requiere insulina.

Por otro lado, el primer agente hipoglucemiante por vía oral fué el Sintalin, un derivado guanidínico, el cual fué sometido a un extenso estudio en la década de 1930, sin embargo después de algunos años su empleo tuvo que ser abandonado, debido a que provocaba toxicidad hepática y renal. Es probable que la experiencia desfavorable encontrada en este fármaco, en comparación con otros resultados favorables obtenidos con insulina que entonces comenzaba a usarse ampliamente, haya cambiado la opinión y esperanza de los médicos de esa época respecto a este hipoglucemiante (2). En 1942 Janbon y Cola en el curso de estudios clínicos sobre el tratamiento de la fiebre tifoidea, descubrieron que una sulfonilurea, la carbutamida, provocaba hipoglucemia, dos años después en 1944 Loubatires en París, realizó los primeros trabajos fisiológicos con este compuesto, logrando demostrar que su acción hipoglucemiante aguda, se ejercía através de un efecto estimulante sobre la secreción pancreática de insulina. La aplicación de los trabajos de Loubatires sobre la carbutamida, tuvo que ser interrumpida hasta después de la Segunda Guerra Mundial, por lo cual estos importantes hallazgos no fueron aplicados en la práctica clínica hasta 1955 por Franke y Fuchs que usaron el compuesto carbutamida para el tratamiento de la DM (3,4). La carbutamida fué seguidamente poco tiempo después por la tolbutamida, cloropropamida y la acetohexamida, sustancias no antibacterianas, menos tóxicas que la carbutamida y que pronto merecieron la aceptación en el tratamiento de determinados diabéticos. El fenformín que no es una sulfonilurea y la Tolazamida vinieron más tarde. La glibenclamida, primer sulfonilurea de segunda generación, más potente en base a su peso molecular fué introducida en -

Europa a fines de la década de 1960 (2).

En el comienzo de la era de las sulfonilureas, únicamente con el conocimiento de ser potentes secretagogos de insulina, las sulfonilureas fueron usadas en combinación con insulina, en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus no insulino dependientes (DMNID) pobremente controlados con insulina (5,6). Esta combinación estuvo reportando una mejora en el control de los diabéticos y a permitir una reducción en la dosis de insulina. Sin embargo, este régimen de tratamiento fué rechazado más tarde al preferir un incremento en la dosis insulina exógena. Posteriores evidencias sugirieron que las sulfonilureas poseían tanto efectos pancreáticos, como extrapancreáticos (7,8) ya que su administración crónica, mejoraba la tolerancia a la glucosa en ausencia de un incremento en la circulación de la concentración de insulina (8,9).

Inicialmente los reportes publicados sugirieron que estos agentes, aumentaban la insulina unida a receptores de monocitos (10), fibroblastos (11) y hepatocitos (12).

En base a los hallazgos anteriores y a confirmaciones - ulteriores, el interés de usar la combinación terapéutica de insulina-sulfonilureas, ha aparecido tanto en DMNID (13-19)- como en DMID (20-24) con contrastantes resultados (21,22).

PROBLEMA

La diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) -- comprende el 80-85% de todos los casos de DM (25) y es usualmente caracterizada por obesidad, insulino-resistencia y anormalidades de las células beta, responsables de la secreción de insulina (26,27).

Con el hallazgo de efectos extrapancreáticos de las sulfonilureas, nuevos conceptos e ideas respecto a la fisiopatología de la DM (28) han surgido de estudios realizados in vivo e in vitro (10-12, 29-32), los resultados en ocasiones -- han sido contrastantes (21,22), lo que sugiere que se trata de una enfermedad compleja y heterogénea. Se sabe que las células beta de los pacientes con DMNID no secretan insulina apropiadamente en respuesta a la glucosa, esta anomalía es probablemente el resultado de un disturbio intracelular, que resulta de un déficit en la producción y/o liberación de insulina, ante el estímulo de glucosa circulante, o de una ineficacia de la insulina circulante cuando se encuentra en niveles plasmáticos normales o por arriba de lo normal, lo que sugiere una resistencia a las acciones de esta hormona sobre la célula (33,34). Pensando en esto, se han encontrado alteraciones extrapancreáticas en los pacientes diabéticos como las siguientes: Anormalidades a nivel post-receptores (29), disminución en el número de receptores a insulina, en las células blanco (11,12,30,31) y en consecuencia, una disminución en la insulina unida a célula (10,32). Estas alteraciones extrapancreáticas, están presentes en la mayoría de los sujetos obesos diabéticos (32), por otro lado se ha encontrado también, una producción incrementada de glucosa hepática (28) y que además, con niveles de glucemia sérica incrementados, la secreción de insulina de las células beta en respuesta a la glucosa, es posteriormente dañada, ya que, con niveles de glucosa por arriba de 200 mg. la secreción de insulina es mínima (14), medicamentos que pudieran corregir estos defectos, además de estimular la secreción de insulina serían ideales.

El tratamiento en pacientes con DMNID es dieta y en obesos reducción de peso, en aquellos con falla en la dieta, el cambio a una sulfonilurea o tratamiento con insulina ha sido controvertido y empírico (16). La mayoría de los pacientes con DMNID son deficientes en la secreción (35,36) y/o acción de la insulina (33), ambos efectos pueden ser revertidos en parte por sulfonilureas en estadios tempranos de la enfermedad. Al progresar la diabetes, sin embargo, muchos pacientes ya no responden a estos medicamentos (37,38) que se administraban a máximas dosis y por períodos largos de tiempo. En consecuencia estos pacientes son manejados con insulina, pero con el paso del tiempo, se hacen poco sensibles y requieren grandes cantidades de insulina con múltiples inyecciones de acción prolongada y rápida, para alcanzar un control metabólico óptimo (13,16), pero el hecho de que pacientes con -- DMNID sean poco sensibles a la insulina y a menudo requieran grandes dosis, no significa que no ocurran hipoglucemias, con este tratamiento a dosis múltiples, por otro lado, la dosis de insulina necesaria para alcanzar el control diabético, es mayor al estimado, de la respuesta de las células beta en individuos normales (1), como resultado a menudo existe hiperinsulinemia, cuando la glucemia esté o no esté bien controlada en pacientes tratados con insulina y DMNID y esto no -- puede ser un evento completamente benigno (39,40) al menos -- desde un punto de vista teórico, ya que, la insulina exógena, puede suprimir la secreción de insulina endógena (41), y la hiperinsulinemia puede causar baja regulación en los receptores periféricos (42,43) y aumento de la resistencia a la insulina. Por lo tanto no es razonable administrar grandes -- cantidades de insulina a sujetos cuya producción endógena es aún considerable (15-19, 35,36) o como los llamaría West (44) son consumidores de insulina.

Hay un grupo de pacientes con DMNID quienes son severamente resistentes a la insulina y carecen de una secreción -- adecuada de insulina mediada por nutrientes (26,27,33), es -- tos pacientes no respondían al tratamiento con sulfonilureas

y tenían pobre regulación de los niveles de glucosa con tratamiento de insulina. Estos pacientes pueden mostrar una -- considerable y mejor regulación de glucosa, usando una combinación de insulina-sulfonilureas, que con un solo agente, su uso se basa en la información de que, la pérdida de respuesta de las células beta en pacientes con falla secundaria, no es completa y que la estimulación por sulfonilureas en la liberación de insulina, produce un mejor balance entre las demandas de insulina y sus requerimientos diarios (19).

Las sulfonilureas han sido usadas en el manejo de pacientes con DMNID desde hace aproximadamente 30 años (3,4), aunque el mecanismo de su efectos hipoglucémico es aún controvertido, recientes evidencias sugieren que tienen efectos -- pancreáticos y extrapancreáticos.

Además de causar un incremento en la secreción de insulina organo-propia a partir de los islotes aún útiles (15-19) se ha demostrado que las sulfonilureas potencializan la acción de la insulina por aumento en el número de receptores - (11,12,30,31), mejora las anomalías post-receptor (29), -- aumenta la insulina unida a receptores celulares (10,32), -- disminuye la secreción de la glucosa hepática (28) y un último efecto encontrado recientemente (45), en el cual las sulfonilureas aumentan la secreción de somatostatina tanto pancreática como gastrointestinal, la cual cuando es vertida en la circulación sistémica, inhibe la motilidad intestinal y -- la absorción de nutrientes y, por medio de esto, mejora el -- control metabólico en el estado postprandial. Tomando estos factores en cuenta es razonable hipotetizar que tal combinación puede ser benéfica en algunos diabéticos, que permanecieron mal controlados con sulfonilureas o insulina.

Sin embargo hasta el momento, datos clínicos y/o bioquímicos, para seleccionar posibles candidatos al tratamiento -- combinado, son aún escasos en la literatura.

MÉTODOS QUE EVALUAN LOS EFECTOS DE LAS SULFONILUREAS

Se han ideado varios métodos y técnicas que evalúan la secreción de insulina endógena y la resistencia a la acción de ésta a nivel periférico, en estados pre y post tratamiento con sulfonilureas.

A) Evaluación en la función de las células beta:

El péptido C pancreático e insulina, son secretados en -- proporciones equimolares en la circulación portal (46), una-determinación directa de los niveles de insulina, generalmen-te es imposible, debido a que el 50-60% de la insulina en la circulación portal es extraída por el hígado durante el pri-mer paso y, por la interferencia en el análisis, que provo--can los anticuerpos inducidos por el tratamiento con insuli-na exógena. Por el contrario, sólo mínimas cantidades de -- péptido C son eliminados por el hígado y como no es afectado por anticuerpos, los niveles de péptido C pueden ser usados-- como monitor en la secreción de insulina endógena en sujetos normales y diabéticos con y sin tratamiento (16). El pepti-do C es medido por radioinmunoensayo, existen varias técni--cas pero la más mencionada es la de Kuzuya y Cole (16), en - la cual después de la precipitación de anticuerpos proinsuli-na-insulina y posterior a la estimulación con 1 mg. de glu--cagon o de una comida (una carga de glucosa vía oral), se -- han encontrado concentraciones de péptido C, substancialmen-te elevadas, en los pacientes tratados con hipoglucemiantes-- orales, lo que no sucede en los considerados insulino--dependientes. En un estudio holandés llevado a cabo por Hoekstra (36) donde 16 pacientes obesos tratado con insulina y con - dependencia cuestionable a ésta, se determinaron los nive--les de péptido C después de la administración de 1 mg. de -- glucagon I.V. y durante una prueba de tolerancia a la gluco--sa (PTG). De los 16; 13 tenían niveles de péptido C que au--mentaron hasta un rango registrado en pacientes con DMNID(un aumento promedio de 2.2 ng/ml sobre valores basales). Por lo cual este autor y Madabad (35) definieron como indicador de--

DMNID un nivel de peptico C postestimulación superior a 1.8 ng/ml; recientes estudios con tratamiento combinado han encontrado ostensibles incrementos, tanto en ayunas como postprandiales de peptido C, en pacientes con antecedentes de falla secundaria a sulfonilurea (15-19) la punción venosa puede no ser necesaria ya que el peptido C puede ser cuantificado fielmente en la orina.(47).

Se producen diariamente en sujetos normales entre 30 a 50 unidades de insulina por día, pero debido a que el hígado y riñón destruyen aproximadamente el 50% de las concentraciones plasmáticas de insulina, después de una noche de ayuno, ésta es menor de 20 microunidades/ml (1), por lo que en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal, disminuyen los requerimientos de insulina.

B) Evaluación de la acción de insulina in vivo:

Para la evaluación de la acción de la insulina exógena in vivo, en sujetos diabéticos, se ha utilizado ampliamente la insulina clamp technique (técnica de rigor euglicémico) - - - (14,17,20) con la cual la sensibilidad a la insulina es evaluada por la respuesta de la glucosa plasmática a la insulina. Durante el período de estudio se administra insulina - I.V. en forma continua y cada hora la dosis es incrementada, mientras por otra vía se administra la glucosa necesaria para mantener los niveles séricos en límites normales, al final del estudio, la cantidad de glucosa administrada, es igual a la cantidad de glucosa metabolizada (utilizada) por insulina, con correcciones hechas para la glucosa perdida en orina. Con esta técnica estudios recientes han demostrado un aumento en la acción de la insulina, o de una disminución en la resistencia a ésta, como quiera llamársele, en pacientes insulino-dependientes y no insulino-dependientes con tratamiento combinado de insulina-sulfonilureas (14,17,20) . A esta prueba también se le conoce con el nombre de prueba de tolerancia a la insulina, índice de sensibilidad a la insulina, etc., cada autor le pone un nombre diferente. La utilización de glucosa por insulina en sujetos normales, es de -- 2.5 a 8 mg/minuto (14).

OBJETIVOS

- 1.- Demostrar que dicha combinación terapéutica es útil en pacientes con DMNID pobremente controlados con insulina-únicamente.
- 2.- Demostrar si el efecto benéfico hipoglucemiante con dicha combinación terapéutica no es transitorio y si útil para un control prolongado.
- 3.- Conocer la prevalencia de tales pacientes pobremente controlados y que porcentaje de estos pacientes responden satisfactoriamente.
- 4.- Intentar identificar las peculiaridades clínicas que puedan ayudar a seleccionar tales pacientes que sean más propensos a beneficiarse con el tratamiento combinado.
- 5.- Evaluar si se podría sugerir que dicha modalidad terapéutica, sean anexada al plan terapéutico escalonado tradicional.
- 6.- Sugerir que dicha combinación, en base a los efectos extrapancreáticos de las sulfonilureas, pudiera ser útil también en los pacientes con DMID.

JUSTIFICACION

Puede esperarse que un buen número de pacientes con Diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) en el largo trayecto de su enfermedad y con el paso de los años, presentan fallas para responder al tratamiento con sulfonilureas, ya que la habilidad de estas para secretar insulina no es sostenida, posteriormente en estos pacientes debido a su pobre control, se hace necesario instituir tratamiento con insulina, con la cual más tarde, nuevamente presentan pobre control a pesar de ajustar y administrar grandes cantidades de insulina de larga y corta acción, por severa resistencia a la misma.

Después del tratamiento con insulina hay poco que ofrecer a estos pacientes y por así decirlo, quedan a merced de las complicaciones agudas y tardías inherentes a esta enfermedad, a más corto plazo. Como es esperado, estos pacientes son continuamente hospitalizados por descompensación metabólica o por complicaciones per se de la diabetes, como retinopatía, insuficiencia renal, amputaciones, etc., por mencionar algunas, además de generar una continua angustia y carga económica en la familia allegada y a la comunidad.

Dado que la DM es una enfermedad crónico-degenerativa en la cual tanto la sobrevida, como la calidad de vida, dependen de un óptimo control metabólico, y ya que una de nuestras funciones como médicos, es la de mejorar estas situaciones, en los pacientes que así lo requieran se hace necesario buscar nuevas formas de tratamiento que los beneficien y que los restituyan a su vida normal y como consecuencia se normalice la homeostasis familiar, (de la familia involucrada). ya que, a nosotros como médicos familiares que somos, es lo que más nos interesa.

Recientemente la combinación de insulina-sulfonilureas (medicamentos con riesgo conocido por separado y con efectos fisiológicos en el ser humano) ha mostrado una significativa mejoría en algunos pacientes con DMNID y DMID con pobre -

control en los niveles plasmáticos de glucosa y que son tratados con insulina únicamente, por lo cual el tratamiento -- combinado de insulina-glibenclámda, es presentado aquí como un recurso terapéutico más para el tratamiento de la diabetes mellitus.

Recientemente se ha sugerido en algunas publicaciones - que las sulfonilureas además de tener efectos pancreáticos - (13-20) (estimulación en la secreción de insulina y supresión en la secreción de glucagón) tienen también efectos extrapancreáticos demostrados en estudios tanto in vivo como in vitro, como los siguientes: aumento en el número de receptores a insulina en las células blanco (11,12,30,31) aumento de la insulina unida a células (10,32). mejora los efectos - postreceptores a la acción de la insulina(29), disminuye la secreción de glucosa hepática (28), aumento en la secreción de somatostatina pancreática y gastrointestinal (45), además de potenciar la influencia de la insulina exógena (13,14), con la consiguiente disminución en la dosis de ésta (13,18,34).

Por otro lado y en contraste a lo reportado por el University Diabetic Group Program (51), algunos estudios han reportado con diferentes sulfonilureas, aumento en las lipoproteínas de alta densidad (LAD) (48,49) (cardioprotectoras) y mejoría en las anomalías de lipoproteínas de baja densidad (50) en pacientes diabéticos, las cuales han sido implicadas con una alta morbilidad y porcentaje de mortalidad en estos pacientes. Además de que se ha reportado también, que la administración de grandes cantidades de insulina (39,40), contribuye significativamente a la aceleración de la arterioesclerosis.

Tomando estos factores en cuenta, uno puede esperar efectos benéficos con el tratamiento combinado de insulina-glibenclámda, ya que además de aumentar la secreción de insulina, se potencia la acción de la insulina exógena, con los efectos ya explicados, y se disminuyen los niveles de lipoproteínas de baja densidad, implicadas en la aterogénesis y morbi-mortalidad cardiovascular.

DISEÑO

Tipo de Estudio: TRANSVERSAL, RETROSPECTIVO Y PROSPECTIVO.

Este estudio se llevó a cabo con pacientes de la consulta externa de endocrinología del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos del I.S.S.S.T.E.

El grupo de estudio consistió de 10 pacientes con DMNID (7 mujeres, 3 hombres), en quienes, el plan terapéutico tradicional ya había sido agotado, hasta llegar al tratamiento con insulina, con la cual también tenían pobre control para regular su glucemia. Por lo cual y en base a reportes recientes, este estudio fué diseñado para evaluar la respuesta de la glucosa sérica a la combinación de insulina-glibenclámda (una potente sulfonilurea de 2a. generación) durante un largo período, en pacientes con DMNID en quienes la hiperglucemia puede no ser controlada con insulina.

Debido a que en estudios anteriores se ha demostrado ampliamente y correlacionado una mejoría, con niveles séricos de glucosa plasmática en ayunas y postprandial, con niveles séricos de péptido C en ayunas y postprandial, con niveles séricos de Hb glucosilada, con niveles de glucosa en orina y con cuantificación en la sensibilidad a la insulina, en respuesta al tratamiento combinado de insulina-sulfonilureas. En el presente estudio, solo se evaluó la glucosa plasmática y urinaria, en ayunas, como respuesta al tratamiento combinado de insulina-glibenclámda.

Criterios de inclusión: Los pacientes fueron seleccionados si ellos tenían : a) glucosa plasmática en ayunas (GPA) \geq 200 mg/dl como promedio de 3 determinaciones anteriores a su ingreso al estudio, b) requerimientos de insulina \geq 30 unidades/día, y c) que no hayan sido tratados con sulfonilureas al menos un mes previo a su participación en el estudio.

Criterios de exclusión: a) historia de alergia a sulfonilureas, b) historia de abuso de bebidas alcohólicas, c) enfermedades hepáticas, endócrinas o renales.

A los pacientes les fué dado entonces glibenclamida, - en tabletas por vía oral, proporcionadas en la farmacia -- del mismo hospital donde se llevó a cabo el estudio, a una dosis inicial de 10-15 mg/día, divididos en 2-3 tomas (tabletas de 5 mg.), tomada conjuntamente con su dosis fija diaria de insulina, la dosis de glibenclamida se aumentó gradualmente a intervalos mensuales, si así se requería hasta una dosis tope de 30 mg/día, hasta obtener una reducción en la GPA, de cuando menos un 30% debajo de los niveles anteriores al tratamiento combinado, o si el paciente no experimentaba síntomas de hipoglucemia.

Cada paciente continuó con la misma dosis de insulina, que se estuvo administrando antes del estudio, a no ser que se obtuviera una reducción satisfactoria en la GPA de cuando menos un 30%, o si los pacientes experimentaban síntomas de hipoglucemia, entonces la dosis de insulina se disminuía.

Debido a que en el presente estudio se evaluó el efecto prolongado de la combinación insulina-glibenclamida, los pacientes fueron arbitrariamente clasificados como los que -- "respondieron" al tratamiento combinado, si al final del período del estudio se obtenía una reducción de cuando menos - el 30%, como promedio de todas las determinaciones tomadas a través del estudio. Los pacientes que fallaron en satisfacer este criterio, fueron clasificados como los "que no respondieron".

El estudio fué explicado y el consentimiento obtenido - en cada paciente. A cada paciente le fué dada una dieta según su peso ideal.

MATERIAL Y METODO

Diez pacientes con DMNID (7 mujeres y 3 hombres) definidos por los criterios del National Diabetes Data Group (25) fueron seleccionados para nuestro estudio de la consulta externa de Endocrinología del Hospital Regional Adolfo López - Mateos (HRAIM) del I.S.S.S.T.E. Inicialmente 11 pacientes - habían sido incluidos, pero uno fué excluido por falta de cooperación. Sus características clínicas estan escritas en la tabla 1.

Todos los pacientes habian sido tratados sucesivamente con dieta y con hipoglucemiantes orales a máximas dosis, por lo menos dos años antes de ser tratados con insulina y sin efectos secundarios, tres de los pacientes habian estado con combinación de sulfonilureas , uno con combinación de sulfonilurea-biguanida y seis con sulfonilureas únicamente. Todos los pacientes tuvieron falla previa a sulfonilureas, excepto uno el cual le fué suspendida posterior a un ingreso a UCI por infarto agudo al miocardio.

En cada caso los pacientes recibieron al menos 30 unidades de insulina. Sin embargo, a pesar de la dosis de insulina, ellos no estaban adecuadamente controlados ya que la glucosa plasmática en ayunas era frecuentemente reportada en niveles de 200 mg/dl o más.

Ninguno de los pacientes tuvo historia de cetoacidosis diabética (excepto uno), alergia a sulfonilureas, abuso de alcohol, enfermedades hepáticas, endócrinas o renales, seis pacientes fueron obesos con peso del 20 al 60% arriba del ideal. La media del peso ideal fué determinada según la Food and Nutrition Board, National Academy of Sciences-National Research Council (52).

A cada uno se le dió asesoramiento de la dieta en numerosas ocasiones.

El promedio de la edad del grupo fué de 55.3 años, con mediana de 57[±]1 años y rango de 29 a 74 años. El promedio-

CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON DMNID A SU INGRESO AL ESTUDIO

TABLA 1

PACIENTE	SEXO EDAD	TALLA PESO	DURACION DM EN AÑOS	PREVIA FALLA A SULFONILUREAS	DURACION TX C SULFONILUREAS	DURACION TX C INSULINA	DOSIS INSULINA D.NPH+RAPIDA	G. P. A.
1	FEM. 64	156 67.9	26	SI	23	2/12	70(2)/6rn	350
2	MAS. 58	156 63	25	SI	15	18/12	40(1)/0	351
3	FEM. 46	155 61.4	6	SI	5	2/12	30(1)/0	314
4	MAS. 29	165 49	6	SI	3	18/12	40(1)/10(1) P.N.	205
5	MAS. 60	162 61	9	SI	8	3/12	55(2)/0	235
6	FEM. 51	153 62.6	11	SI	3	48/12	40(1)/0	500
7	FEM. 58	166 50.8	20	SI	8	6/12	30(1)/0	335
8	FEM. 53	163 69.5	23	NO	20	38/12	55(2)/5(2)	248
9	FEM. 62	153 69	17	SI	11	78/12	65(2)/0	300
10	FEM. 74	150 60	4	SI	2	24/12	60(2)/0	380

G.P.A.: Glucosa Plasmatica Ayunal.

Cons. Ext. de Endocrinología

Hosp. Graf. Lic. A. Lopez Mateos. ISSSTE.
 Autor Dr. TOMAS RAMIREZ R.

de la duración de la DM clínicamente fué de 14.7 años, con mediana de 14 ± 3 años y rango de 4 a 26 años. El promedio de peso de los pacientes fué de 63.4 Kg. con mediana de 62.4 ± 5 Kg. El promedio en la dosis diaria de insulina fué de 51 unidades, con mediana de 52.5 ± 2.5 unidades y rango de 30 a 70 unidades..

Seis pacientes utilizaban una mezcla de insulina de acción intermedia y corta o insulina de acción intermedia, en 2 dosis, el resto de los pacientes se administraban una inyección diaria de insulina de acción intermedia. Todos los pacientes fueron instruidos en continuar la misma dosis de insulina que ellos se estaban administrando previamente antes de entrar al estudio y fué reducida solamente si los pacientes experimentaban síntomas de hipoglucemia o si se obtenía una reducción en su GPA del 30%.

Cuatro pacientes cursaron con una o más enfermedades asociadas, de entre ellas: 3 cursaban con hipertensión arterial, 2 con cardiopatía isquémica crónica, 1 con hernia hiatal y 1 con síndrome depresivo. Los medicamentos para el tratamiento de estas enfermedades fueron administrados con regularidad através del estudio. Además todos ellos (excepto uno) mostraron en variable grado muchas de las complicaciones, comunmente asociadas al estado diabético del humano, entre éstas incluyeron: 7 con retinopatía, 4 con neuropatía periférica y/o visceral, uno con hiperlipidemia y otro con enfermedad vascular oclusiva periférica con amputación de una extremidad. Seis tuvieron en forma ocasional y transitoria una ligera elevación de los niveles de creatinina sérica, con niveles máximos reportados de 2.2 mg/dl y sin evidencia de proteinuria al exámen general de orina.

Los pacientes fueron informados de la naturaleza, propósito y posibles riesgos del estudio antes de que su consentimiento voluntario fuera obtenido.

Peso, nivel de glucosa plasmática, nivel de glucosa en orina, así como otros exámenes rutinarios de control, fue--

ron determinados antes del estudio y a intervalos quincenales o mensuales durante el tratamiento combinado de insulina-glibenclámda. Todas las mediciones fueron tomadas en ayunas.

A los pacientes les fué dada entonces glibenclámda, una sulfonilurea de segunda generaci6n, en tabletas de 5 mg.-vía oral, proporcionadas en la farmacia del mismo hospital - donde se llevó a cabo el estudio a una dosis inicial de 10--15 mg/día, divididos en 2-3 tomas en adici6n a su dosis usual de insulina, la glibenclámda se fué incrementando progresivamente si así se requería, hasta obtener una reducci6n en su GPA de cuando menos el 30% lo cual debería ser sostenido al final de cada período de estudio.

Los pacientes fueron arbitrariamente clasificados como "que respondieron" al tratamiento combinado, si al final del período de estudio se obtenía una reducci6n de cuando menos el 30%, como promedio de todas las determinaciones tomadas a través del estudio. Los pacientes que fallaron en satisfacer este criterio, fueron clasificados como los "que no respondieron".

Análisis: La glucosa plasmática en ayunas fué determinada por el método glucosa-oxidasa (colorimétrico) en un autoanalizador Technicon SMA 6/60.

RESULTADOS

Las características de factores que pudieran ayudar a predecir el grado de beneficio terapéutico por la adición de glibenclamida a la insulina en el tratamiento de DMNID, son mostradas en la tabla 2. Señalando como grupo A a los que respondieron y como grupo B a los que no respondieron al tratamiento combinado. Hubo 6 pacientes (5 mujeres, 1 hombre) en el grupo de los que respondieron y 4 (2 mujeres, 2 hombres) en el grupo de los que no respondieron al tratamiento combinado. La glibenclamida generalmente fué bien tolerada sin ningún efecto colateral.

El promedio de edad del grupo que respondieron fué de 57.6 años (rango 46-76) comparado con 51.7 años (rango 29-62 años) para los que no respondieron. El promedio en el peso fué también mayor en los que respondieron (antes del tratamiento: 67.4 vs 57.4 Kg; después del tratamiento: 70 vs 57.3 Kg.). El promedio en la duración de la diabetes fué ligeramente mayor en los que respondieron 15.8 vs 13 años de los que no respondieron. El promedio en la duración del tratamiento con insulina fué menor en el grupo de los que respondieron 22.3 vs 26.7 meses de los que no respondieron. El promedio de la dosis de insulina diaria fué similar en ambos grupos antes del tratamiento combinado, sin embargo, después del tratamiento combinado, los requerimientos fueron menores en el grupo de los que respondieron 42.5 vs.55 unidades por día de los que no respondieron. El tiempo de tratamiento fué diferente en cada paciente, sin embargo el promedio en meses de tratamiento fué exactamente igual para ambos grupos como se puede ver en la tabla 3.

No se reportaron niveles de lípidos elevados en ninguno de nuestros pacientes excepto en uno, en el cual la mejoría en el control glucémico no se correlacionó con una disminución en sus niveles de lípidos.

RESPUESTA DE LA GLUCOSA PLASMÁTICA EN AYUNAS (GPA).

Como se puede ver en la Tabla 3, el promedio en el nivel

CAMBIOS EN LOS PERFILES DURANTE EL TRATAMIENTO

Tabla 2

GRUPO A	EDAD	PE SO (Kg)		DURACION DM (AÑOS)	DURACION TX INSULINA meses	DOSIS INSULINA A (U/DIA) D		DOSIS MAX. QUINCE días
		A	D					
1	64	133	148	26	21	70	70	15
		87.9	75.5					
2	58	112	123	25	19	40	38	15
		63	68.8					
3	48	123	123	6	2	30	30	10
		61.4	61					
6	51	168	169	11	48	40	40	15
		82.6	83					
8	53	126	129	23	39	70	50	15
		69.5	71					
10	74	127	130	4	24	60	30	15
		60	61					
MEDIA		57.6	110	115	15.8	22.3	51.8	42.5
GRUPO B			87.4	70				
4	29	82	78	6	19	50	60	30
		49	46.5					
5	60	103	109	9	3	55	40	15
		61	64.5					
7	56	100	96	20	6	30	60	15
		50.8	49.5					
9	62	141	141	17	79	65	60	15
		69	69					
MEDIA		51.7	106	106	13	26.7	60	55
			57.4	57.3				

Autor DR. TOMAS RAMIREZ R.

Fuente HOSP. GRAL. LIC. A. LOPEZ MATEOS.

ISSSTE

EFECTO DEL TRATAMIENTO COMBINADO EN G P A

TABLA 3
DIFERENCIA POR CIENTO TIEMPO DE TX
(MESES)

GRUPO "A"	G P A (mg dl)		DIFERENCIA POR CIENTO TIEMPO DE TX (MESES)		
	A	D			
1	353	143	-210	-59.4	6\12
2	355	184	-170	-48.1	14.5\12
3	256	176	-80	-31.2	14\12
6	360	235	-125	34.7	6\12
8	261	117	-91	-34.8	4\12
10	343	189	-154	-44.8	8\12
MEDIA	321.3	182	-138	-42.1	9.7

GRUPO "B"

4	211	235	+24	+10.2	14\12
5	236	224	-12	-5	13\12
7	296	316	+20	+6.3	7\12
9	233	198	-35	-15	5\12
MEDIA	244	243	-0.7	-0.28	9.7

A = ANTES DEL TX. COMBINADO, TOMADA DEL PROMEDIO DE 3 DETERMINACIONES ANTERIORES.

D = DESPUES DEL TX. COMBINADO, TOMADA DEL PROMEDIO DE TODAS LAS DETERMINACIONES DURANTE CADA PERIODO.

GPA = GLUCOSA PLASMATICA EN AYUNAS.

GRUPO "A" Pacientes que respondieron GRUPO "B" Pacientes que no respondieron

de GPA para el grupo que respondieron fue de 321 mg/dl antes del tratamiento, el cual cayo significativamente ($p < 0.05$) a 182 mg/dl después del tratamiento con glibenclamida a pesar de un modesto aumento en el peso de 67.4 a 70 Kg. En cambio el promedio de los niveles de GPA antes del tratamiento para los que respondieron fué 224 mg/dl y aumentó ligeramente después del tratamiento a 243 mg/dl, en este grupo el peso no se modificó.

Tres pacientes reportaron síntomas de hipocluemia, a través del estudio.

El cambio en los niveles de GPA de cada paciente estandarizados en las figuras 1, 2 y 3 para el grupo que respondieron, respectivamente.

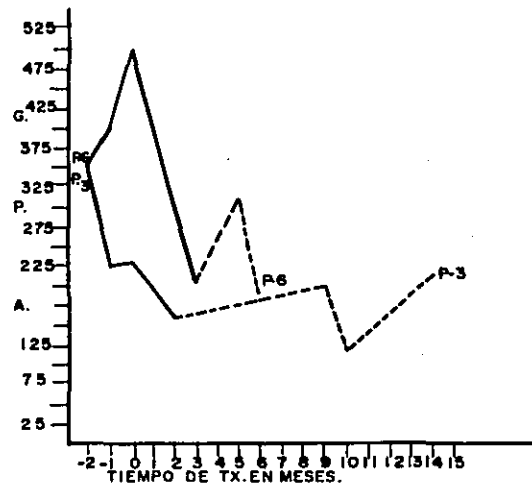
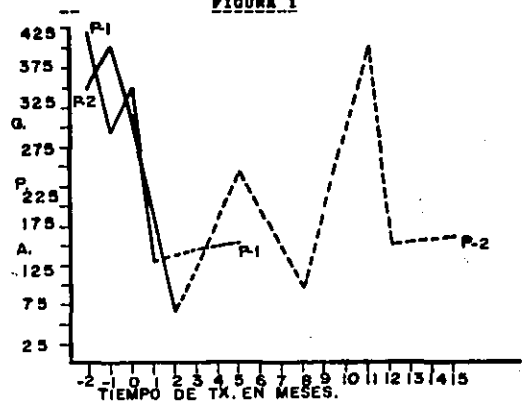
Los resultados mostrados en la Tabla 3, demuestran el hecho, de que el control diabético fué significativamente mejorado, por la adición de glibenclamida en el programa terapéutico de pacientes con DMNID pobremente controlados únicamente con insulina. Sin embargo estos datos no describen la variabilidad marcada en la respuesta, individual de los pacientes al efecto glucémico de la glibenclamida, por lo cual -- describiremos los efectos en forma individual, correlacionados con la Tabla 2.

El paciente 1 fué tratado con glibenclamida por 6 meses en el lapso de tratamiento y estudio, ella estuvo tomando 15 mg. de glibenclamida por día y su dosis fija de insulina NPH fué la misma, através del período de estudio, no así la dosis de insulina rápida administrada PRN la cual fué suspendida. A pesar de una ganancia de peso de 7.6 Kg. tuvo una mejoría en el promedio de su GPA del 59.4%.

El paciente 2 similarmente mostró una mejoría de su GPA con tratamiento de glibenclamida, la disminución en el promedio de su GPA fué de 48.1%, esto se cuantificó después de 14.5 meses de tratamiento con 15 mg. de glibenclamida por día, la cual no se incrementó debido a que el paciente refería sintomatología de hipogluemia en forma ocasional, la do

FIGURA 1

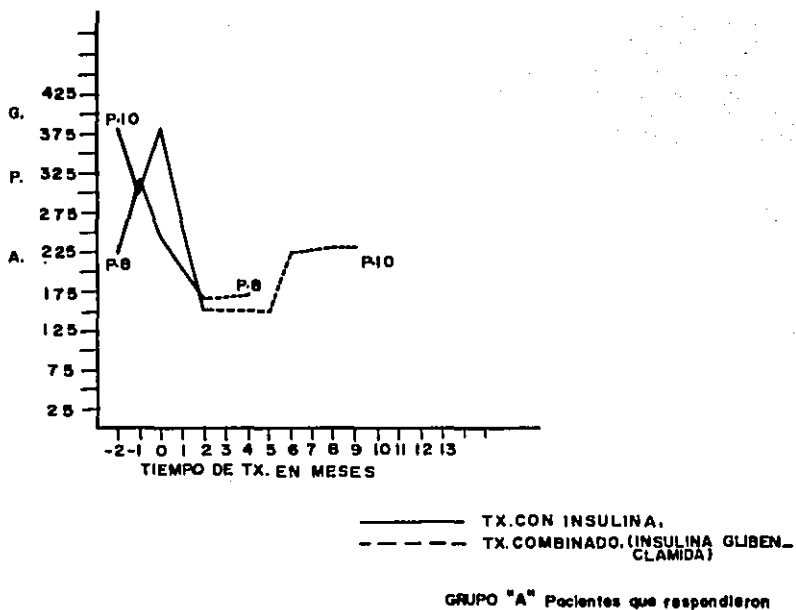
GRUPO "A"



—— TX. CON INSULINA.
----- TX. COMBINADO (INSULINA + CLORAMFENICOL)

Autor DR. TOMAS RAMIREZ R.
Fuente HOSP. GRAL. LIC. A. LOPEZ MATEOS.
ISSSTE

FIGURA 2



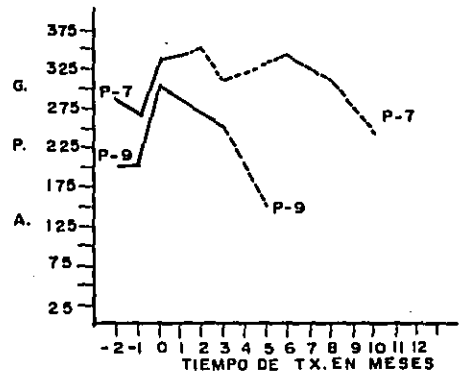
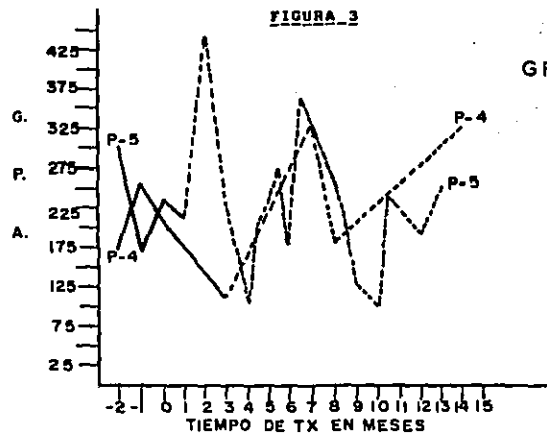
Autor DR. TOMAS RAMIREZ R.

Fuente HOSP. GRAL. LIC. A. LOPEZ MATEOS.

1985

FIGURA 3

GRUPO "B"



———— TX. CON INSULINA
 - - - - - TX. COMBINADO (INSULINA GLIBENCLAMIDA)

Autor DR TOMAS RAMIREZ R.
 Fuente HOSP. GRAL. LIC. A. LOPEZ MATEOS
 ISSSTE

GRUPO "B" Pacientes que no respondieron

sis de insulina por día fué ligeramente reducida en 5 unidades . Tuvo una ganancia de peso de 5.8 Kg.

El paciente 3 tuvo una menor disminución en el promedio de su GPA del 31.2% al final de 14 meses de tratamiento con 10 mg. de glibenclamida por día. Sus requerimientos de insulina y peso no cambiaron através del estudio.

Los pacientes 4 y 5 no tuvieron una reducción significativa en el promedio de su GPA sino por el contrario, sufrieron un ligero incrementode 11.3 y 5% al final y respectivamente de 13 y 14 meses de tratamiento. Al paciente 4 se le estuvo dando la máxima dosis de glibenclamida establecida, - que es de 30 mg./día y se le aumentó la dosis de insulina de 50 a 60 unidades por día; el paciente 5 estuvo tomando 15 mg de glibenclamida y no se aumentó por causa de sintomatología de hipoglucemia, en su dosis de insulina diaria se disminuyeron 5 unidades. El paciente 4 tuvo una disminución de 2.5 Kg. casi los mismos que aumentó el paciente 5.

El paciente 6 tuvo un promedio de disminución de 34.7% en su GPA al final de 6 meses de tratamiento, con una dosis fija de glibenclamida de 15 mg. por día, la dosis de insulina y peso no se modificaron através del periodo del estudio.

El paciente 7 fué tratado con glibenclamida por 7 meses a dosi fija de 15 mg por día, tiempo durante el cual la dosis de insulina se incrementó de 30 a 60 unidades, sin mejoría en el promedio de su GPA, su peso no cambió.

El paciente 8 tuvo una mejoría en el promedio de su GPA del 34.8% con una dosis fija de 15 mg por día de glibenclamida através de 4 meses de tratamiento. La dosis de insulina disminuyó 5 unidades y su peso se mantuvo prácticamente sin cambios.

El paciente 9 tuvo una ligera disminución en el promedio de su GPA del 1.5% al cabo de 5 meses de tratamiento, por lo cual fué colocado en el grupo de los que no respondieron debido a que no tuvo una reducción de al menos el 30%, para considerar que respondió al tratamiento combinado. Ella es-

tuvo tomando 15 mg. de glibenclamida y la dosis de insulina fué disminuida 5 unidades, su peso se mantuvo exactamente igual.

El paciente 10 tuvo una significativa reducción en el promedio de su GPA, del 44.8% al final de 8 meses de tratamiento a una dosis fija de 15 mg. de glibenclamida. Debido a la caída en los niveles de glucosa y a que estuvo reportando sintomatología e hipoglicemia, hubo necesidad de reducir la dosis de insulina de 60 a 30 unidades por día.

Debido a que los niveles de glucosa en la orina, se reportaron através del estudio tanto en el clímetek (el cual reporta en gramos), como en tiras reactivas (las cuales reportan aproximaciones en mg. por cruces) no sería fidedigno, ni estadísticamente significativo, reportar estos resultados, motivo por el cual se defirieron.

Por otra parte ya que el estudio se llevó a cabo en pacientes diabéticos ambulatorios de la consulta externa de endocrinología; los del grupo que respondieron al tratamiento combinado, no acudieron en forma regular a sus citas, comparados con los del grupo que no respondieron, los cuales en contadas ocasiones, no acudieron a sus citas ni exámenes de laboratorio, pudiéndose deber este fenómeno, a que los del grupo que respondieron muy probablemente, cursaron sin síntomas de descontrol metabólico, ya que, como es sabido, la mayoría de nuestra población frente a enfermedades crónico-degenerativas así reacciona. El tratamiento combinado continúa, pero fué tomado hasta el mes de enero de 1987, para fines académicos de esta tesis.

TRATAMIENTO ESTADISTICO

T Student Pareada.

DISCUSION

Nuestro estudio mostró que, en pacientes con DMID tratados con insulina, la adición de glibenclamida (una potente sulfonilurea de 2a. generación) a la insulina, mejora claramente, aunque no en forma adecuada, el control de la glucosa en algunos pacientes diabéticos de la consulta externa. Los resultados son concordantes con otros recientes estudios - - (15-19,53), sin embargo, los resultados en cuanto al efecto-benéfico de las sulfonilureas en el tratamiento combinado, - son discrepantes entre sí, ya que mientras unos demuestran y concluyen que la mejoría es debida a un aumento en la secreción de insulina endógena (15,16,18,19), otros demuestran y concluyen que la mejoría es debida a un aumento en la sensibilidad periférica a la insulina, que, a un aumento en la secreción de ésta (13,14). Sólo Lardinois (17) pudo demostrar que la mejoría era debida tanto a un aumento en la secreción de insulina como a un aumento en la secreción de ésta. Todo esto avalado por medio de técnicas ampliamente demostradas e - ideadas para estos fines, las cuales se mencionan en la página

Un modelo potencial para determinar si las sulfonilureas disminuyen la glucosa plasmática por mecanismos extrapancreáticos, es el estudio de pacientes con DMID, ya que estos pacientes tienen ausencia completa en la secreción de insulina endógena, debido a lo cual, cualquier mejoría observada - en este tipo de pacientes con el tratamiento combinado de insulina-sulfonilureas, no sería debido a un aumento en la secreción de insulina. Pensando en esto, se han llevado a cabo estudios con tratamiento combinado de insulina-sulfonilureas en pacientes con DMID (20-24), pero los resultados otra vez - fueron contradictorios ya que, mientras Goldman y Kadabi -- (23,24) reportaron una mejoría en el control de la glucosa - con el tratamiento combinado, Pernet, Grumberger y Ratzmann (20-22) no reportaron ninguna diferencia a pesar de que en - uno de estos estudios (20) se demostró un aumento en la sen-

sensibilidad a la insulina, con dosis bajas de insulina, lo cual demuestra lo heterogéneo de la enfermedad, sin embargo, en los estudios efectuados a pacientes con DMNID pobremente controlados a pesar de recibir en ocasiones grandes dosis de insulina, se han demostrado aumentos significativos de peptido C, incluso por arriba de los niveles establecidos para sujetos sanos, lo cual indica presencia de insulino-resistencia. Esto confirma el hecho de que la insulina es el principal factor, pero no el único, que determina los cambios en la glucosa plasmática.

Cabe mencionar que en los estudios de pacientes con DMNID pobremente controlados con insulina y en el nuestro, el número de pacientes fué significativamente reducido, en un rango de 6 a 12 pacientes y solo en dos estudios hubo 22-pacientes en cada uno (18,53), en los cuales la demostración del efecto benéfico con el tratamiento combinado fué a corto plazo, con extremos de 1 a 3 meses (13,15-17,19), y solo en dos estudios (14,18) se llevó a cabo en 7 y 4 meses respectivamente, concluyéndose en uno de ellos que el efecto benéfico a largo plazo era transitorio y se perdía con el tiempo (18). Algunos estudios, sin embargo, han sugerido que el uso crónico de sulfonilureas disminuye la glucosa, através de sus efectos extrapancreáticos y que su efecto en la secreción de insulina es transitorio (37,38). Debido a esto uno de los objetivos de nuestro estudio es demostrar que el efecto benéfico del tratamiento combinado no es transitorio y si útil para un control prolongado, lo cual fué comprobado, ya que si se observa la tabla 2, dentro del grupo que respondieron se encuentran 5 pacientes con 6,6,8,14 y 14.5 meses en los cuales el tratamiento combinado es efectivo y aún continúa.

Clinicamente sería de gran valor identificar que pacientes pudieran beneficiarse del tratamiento combinado.

En nuestro estudio y en los otros previos (14,16,19) la respuesta al tratamiento combinado fué del 55 al 65%. No pu-

do hacerse una correlación entre la respuesta al tratamiento combinado con la duración de la DM y la duración del tratamiento con insulina, ya que las duraciones en promedio, para ambos grupos fueron similares. En relación a la edad, aunque no es significativo, los del grupo que respondieron al tratamiento combinado, tuvieron en promedio 6.1 años más que los que no respondieron, lo cual concuerda con lo reportado por Kwame (16) donde los que respondieron tuvieron en promedio 9 años más que los que no respondieron. En relación a los niveles de glucosa, en nuestro estudio, los pacientes con niveles más altos de glucosa respondieron mejor al tratamiento combinado, lo cual contrasta con lo reportado por Matthew (19) quien encontró que los pacientes con niveles más altos de glucosa no respondieron al tratamiento combinado. En cuanto al peso se ha reportado que los pacientes con mayor sobrepeso, tienen mejor respuesta al tratamiento combinado (16,17), lo cual también fué visto en nuestro estudio, ya que antes del tratamiento los que respondieron tuvieron en promedio 67.4 Kg. comparado con 57.4 Kg. de los que no respondieron. En contraste otros autores han encontrado que los pacientes menos obesos tiene mejor respuesta al tratamiento combinado (14,53).

Desafortunadamente en nuestro estudio vimos un moderado incremento de peso en los pacientes que respondieron al tratamiento con insulina-glibenclamida, lo cual enfatiza la necesidad de ajustar los requerimientos diarios de calorías durante el tratamiento combinado; ya que si la glucosuria disminuye, los requerimientos calóricos deben ser ajustados de acuerdo a la glucosuria, o de lo contrario la ganancia de peso será inevitable. La correlación negativa entre aumento de peso y disminución de la sensibilidad a la insulina, reportada en estudios anteriores (32), bien pudo influir en otro estudio de Kawame (18) el cual al querer demostrar que el efecto benéfico del tratamiento combinado era efectivo a largo plazo, encontró que los pacientes que habían respondido bien al tratamiento combinado, sobre todo en las primeras

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

29

cuatro semanas, sufrieron un incremento de peso, debido a lo cual hacia el final de la 16a. semana de tratamiento, las cifras de glucosa plasmática habian vuelto casi a niveles de pre-tratamiento. Por otro lado se ha reportado también, que la reducción en la dosis de insulina exógena, durante el lapso de mejoría metabólica, es decir cuando la glucosa disminuye, pudo haber prevenido el tardío deterioro sucedido al grupo de pacientes de Kwame, ya que se ha publicado en algunos estudios que la insulina exógena inhibe la secreción de insulina endógena (41) y que la hiperinsulinemia (consecuencia de la administración de dosis suprafisiológicas de insulina) causa baja regulación en los receptores periféricos y por ende resistencia a la insulina (42,43) con posterior deterioro metabólico. Con esta consideración Eaton (34) fué capaz de reducir la dosis de insulina exógena en un 50% con concomitante uso de tolbutamida. En nuestro estudio los del grupo que respondieron al tratamiento combinado, aunque tuvieron una reducción en la dosis de insulina diaria, esto no fué significativo, pero valdría la pena reducir la dosis para ver si sucede lo reportado por Eaton.

En relación a lo reportado, de que las sulfonilureas -- disminuyen las lipoproteínas de baja densidad (LDL) implicadas en la patogenia de la aterosclerosis y en la morbimortalidad cardiovascular, en nuestro estudio la combinación de glibenclamida con insulina exógena no cambió los niveles de lípidos, esto probablemente debido a que la mayoría de nuestros pacientes tuvieron niveles de colesterol y triglicéridos en rango normal, excepto uno, en el cual varios meses antes del tratamiento combinado se reportaron frecuentemente elevados y que, al instituirse el tratamiento combinado a pesar de una mejoría en sus cifras de glucosa, los niveles de lípidos continuaron elevados.

CONCLUSIONES

Dado lo heterogéneo de la enfermedad y de reconocerse el tratamiento combinado dentro de la escala terapéutica (1.- dieta, 2.- hipoglucemiantes orales, 3.- insulina, 4.- tratamiento combinado de insulina-sulfonilureas) debería ser reconocido este grupo de pacientes que respondieron al tratamiento combinado ya que en la clasificación del National Data -- Group (27) hayn pacientes insulino dependientes y no insulino dependientes y como hay grupos de pacientes que ni quieren responder al tratamiento con sulfonilureas, ni se controlan adecuadamente con insulina por resistencia a ésta, cuando se reclasifique la diabetes, puede colocárseles en una -- nueva categoría de diabetes 1X.

Las ventajas son obvias. La adición de glibenclamida - al programa de pacientes diabéticos tipo II tratados con insulina con pobre control, quienes se encontraban recibiendo 1 o 2 inyecciones diarias de NPH y en ocasiones además insulina rápida, retornaron a un buen control con la simple adición de glibenclamida. Estos resultados aumentan la posibilidad que el tratamiento combinado de insulina-sulfonilureas ofrezca la oportunidad de obtener un buen control de la glucemia en DMNID, en ausencia de un tratamiento intensivo - basado en múltiples inyecciones al día y sin la necesidad de usar grandes cantidades de insulina.

Dadas las características de este estudio, el cual se - llevó a cabo con pacientes no hospitalizados sino de la consulta externa; el mejor control no puede ser atribuido a la intensificación en la educación del paciente o a la optimización del tratamiento con insulina. Por lo cual las diferencias entre los dos periodos (tratamiento con insulina versus - tratamiento con insulina-glibenclamida) es probablemente explicada por los dos diferentes regimenes de tratamiento

Se concluye que algunos pacientes con DMNID quienes no pueden obtener satisfactorio control con dietas e insulina, - pueden beneficiarse del tratamiento combinado de insulina-sulfonilureas.

REFERENCIAS

- 1.- Goodman y Gilman. BASES FARMACOLOGICAS DE LATERAPEUTICA. 6a. Edición 1980 p.p. 1459-1480.
- 2.- Colwell A.J. Empleo de agentes hipoglucemiantes por via oral en el tratamiento de la diabetes mellitus. Medicina de Postgrado 4. 44-54, 1976.
- 3.- Marble A., White P. Bradley R., Krall L. JOSLIN'S DIABETES MELLITUS 9th. Edition: p.p. 302-303, 1971.
- 4.- Pfeiffer E. F. RATIONALE FOR SULFONYLUREA THERAPY. 1983, p.p. 5-15.
- 5.- Fabrykant M. Favorable effects of supplemental orinase - in inaulin treated labile diabetes. Metabolism 6: 509-517 1957.
- 6.- Volk B. W. and Lazarus S. Significance of effectiveness of combined insulin-orinase treatment in maturity-onset diabetes. Am J Med Sci 237: 1-7, 1959.
- 7.- Lebovitz HE, Feinglos MN, Buchovitz KH, Levitz FL. Potentiation of insulin action: A probable mechanism for the anti-diabetic action of sulfonylurea drugs. J. Clin Endocrinol Metab 45: 601-604, 1977.
- 8.- Feldman JM, Lebovitz HE. Endocrine and metabolic effects of glybenclamide: Evidence for an extrapancreatic mechanism of action. Diabetes 20: 745-755, 1971.
- 9.- Reaven G., and Dray J. Effect of chlororepamide on serum glucose and immunoreactive insulin concentrations in patients with maturity onset diabetes mellitus. Diabetes 16 487-492, 1967.
- 10.- Olefsky J., and Reaven G. Effects of sulfonylurea therapy on insulin binding to mononuclear leukocytes of diabetic patients. Am J Med. 60: 89-95, 1976.
- 11.- Prince M and Olefsky J. Direct in vitro effects of sulfonylureas to increase human fibroblast insulin receptors. J. Clin Invest 66: 608-611, 1980.

- 12.- Feinglos M, and Lebovitz H. Sulfonylureas increase the number of insulin receptors. *Nature* 276: 184-185, 1978.
- 13.- Kyllastinen M, and Groop L. Combination of insulina and glibenclamide in the treatment of elderly non-insulin dependent (type 2) diabetic patients. *Ann Clin Res* 15 - suppl 37: 29-32, 1983.
- 14.- Titus A, Feinglos M, Lebovitz H. Treatment of poorly regulated non-insulin-dependent diabetes mellitus with -- combination insulin-sulfonylurea. *Arch Intern Med* 145: 1900-1903, 1985.
- 15.- Groop L, Harno K, Nikkila E, Pelkonen R, and Tolppanen M. Transient effect of the combination of insulin an sulfonylurea (Glibenclamide) on glicemic control in non-insulin dependent diabetics poorly controlled with insulin alone. *Acta Med Scand* 217: 33-39, 1985.
- 16.- Osei K, and Falko J. Serum C-peptide levels determine glycemic responses in type II diabetic patients treated with combined insulin and sulfonylurea agent. *Am J Med-Sci* 289: 148-53, 1985.
- 17.- Lardinois C, Liu G, Reaven G. Glyburide in non-insulin-dependent diabetes: Its therapeutic effect in patients with disease poorly controlled by insulin alone. *Arch Intern Me* 145: 1028-1032, 1985.
- 18.- Osei K, O'dorisio T, Faldo J. Concomitant insulin and -sulfonylurea therapy in patients with type II diabetes: Effects on glucoregulation and lipid metabolism. *Am J - Med* 177: 1002-1009, 1984.
- 19.- Longnecker M, Elsenhans V, Leiman S, Owen O, and Boden-G. Insulin and a sulfonylurea agent in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 146: 673-676 1986.
- 20.- Pernet A, Trimble E, Kuntschen F, Assal J, Hahn C, and-Renold A. Sulfonylureas in insulin-dependent (type I) -diabetes: Evidence for an extrapancreatic effect in vivo. *J. Clin Endocrinol Metab* 61: 247-251, 1985.

- 21.- Grunberger G, Ryan J, and Gorden P. Sulfonylureas do -- not affect insulin binding or glycemic control in insulin-dependent diabetics. *Diabetes* 31: 890-896, 1982.
- 22.- Ratzmann K, Schulz B, Heinke p, an Besch W. Tolbutamide does not alter insulin requeriments in type I (insulin-dependent) *Diabetologia* 27: 8-12, 1984.
- 23.- Goldman J, Tamayo R, Whitehouse F, and Kahkonen D. Effect of glyburide on metabolic control and insulin binding in insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes - Care* 7: 106-112, 1984.
- 24.- Kabadi U. Adjuvant therapy with tolazamide and insulin improves metabolic control in type I diabetes mellitus. *Diabetes Care* 8: 440-446, 1985.
- 25.- National Diabetic Criteria Data Group. Classification - and diagnosis of diabetes mellitus an other categorics- of glucose intolerance. *Diabetes* 28: 1039-1057, 1979.
- 26.- Cerasi E, Luft R, and Efendi S Decreased sensitivity pf the pancreatic beta cells to glucose in pre diabetic -- and diabetic subjets. A glucose dose-response study. -- *Diabetes* 21: 224-243, 1972.
- 27.- Ashcroft S. Glucoreceptor mechanism and the control of insulin release and biosynthesis. *Diabetologia* 18: 5-15 1980.
- 28.- DeFronzo R, Ferranini E, Doivisto V. News concepts in - the pathogenesis and treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 74 (suppl): 52-75, 1983.
- 29.- Kolterman O, Gray K, Griffin J, Olefsky J. Receptor and post receptor defects contribute to the insulin resis-- tance in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 68: 957-969, 1981.
- 30.- Pollet R. Insulin receptors and actior in clinical di-- sirders of carbohydrate tolerance. *Am J Med* 75 (suppl - 5 B): 15-22, 1983.
- 31.- Feinglos M and Lebovitz H. Sulphonylureas increase the- number of insulin receptors. *Nature* 276: 184-185, 1978.

- 32.- Olefski J* Decreased insulin binding to adipocytes and circulating monocytes from obese subjects. J Clin Invest 57: 1165-1172, 1976.
- 33.- Reaven G, Chen Y, Coulston A, et al. Insulin secretion - and action in non-insulin-dependent diabetes mellitus - Is insulin resistance secondary to hypoinsulinemia AM J Med 75 (suppl 5 B): 85*93, 1983.
- 34.- Eaton R, Galagan R Kaufman E, Allen R, Russell L, Miller F. Receptor depletion in diabetes mellitus, correction- with therapy. Diabetes Care 4 : 299-304, 1981.
- 35.- Madsbad S, Karup T, McNair P et al. Practical clinical value of the C-peptide response to glucagon stimulation in the choice of treatment in diabetes mellitus. Acta - Med Scand 210: 153*156, 1981.
- 36.- Hoekstra JBL: Van Rijn HJM, Thijssen JHJ Erkelens D* C-peptide reactivity as a measure of insulin*dependency - in obese diabetic patients treated with insulin. Diabetes Care 5: 585-591, 1982.
- 37.- Clark B, Campbell J. Longterm comparative trial of glibenclamide in diet-failed maturity onset diabetes. Lancet. 1: 246-248, 1975.
- 38.- Duckworth W, Solomon S, Kitabchi A. Effect of chronic - sulfonylurea therapy on plasma insulin and proinsulin - levels. J Clin Endocrinol Metabol 35: 585-591, 1972.
- 39.- Montgomery B High plasma insulin level a orine risk fac- tor for heart disease. JAMA 241: 1665, 1979.
- 40.- Stout R* The role of insulin in atherosclerosis in dia- betics and non diabetics. Diabetes 30 (suppl.2): 54-57. 1981.
- 41.- Liljquist J, Horwitz D, Jennings A, Chiassong J, Ke- ller U, Rubenstein A. Inhibition of insulin secretion - by exogenous insulin in normal man as demonstrated by - C-peptide assay . Diabetes 27: 563-570, 1978.

- 42.- Gavin J, Roth Naville D, DeWeyts P, Buell D. Insulin-dependent regulation of insulin receptor concentrations:-- a direct demonstrations in cell culture. Proc Nat Acad- Sci USA 71: 84-88, 1974.
- 43.- Olefsky J. Reaven C Insulin binding in diabetes: Rela-- tionship with plasme insulin level and insulin sensitivity. Diabetes 26: 680-688 1977.
- 44.- West KM, Standardisation of definition, classification- and reportin in diabetes related epidemiologic studies- Diabetes Care 2: 65-76, 1979.
- 45.- Kollind M, Adamson, Lins P. Ohlsen P. Extrapancreatic - effects of a sulfonylurea. Decrease in xylose absorption by glipizide in type II diabetic. Acta Med Scand 215: - 443-445, 1984.
- 46.- Horwitz D Starr J, Mako M, Blackard W, Rubenstein A. Pro- insulin, insulin, and C-peptide concentrations in human portal and peripheral blood. J Clin Invest 55: 1278- - 1283, 1975
- 47.- Hoogwerf B, Goetz F. Urinary C peptide; a simple mensu- re of integrated insulin production with emphasis on -- the effects of body size, diet and corticosteroids. J Clin Endocrinol Metab 56:60-67, 1983.
- 48.- Paisey R, Elkeles R, Hambley J, Magill P. The effects - of chlorpropamide and insulin on serum lipids, lipopro- tein and fractional triglycerides removal. Diabetologia 15: 81-85, 1978.
- 49.- Greenfieldo M, Doborne L, Rosenthal M, Useman H, Reaven G. Lipid metabolism in non-insulin dependent diabetes - mellitus. Arch Intern Med 142: 1498-1500, 1982.
- 50.- Hughes T. Kramer J, Segrest J. Effects of glyburide the- rapy on lipoproteins in non-insulin-dependent diabetes- mellitus. Am J Med 79 (suppl 3B): 86-91, 1985.
- 51.- University Group Diabetes Program. Effects of hypoglyc- mic agents on vascular complications in patients with - adult onset diabetes and selected non-fatal events. JA-

MA 240: 37, 1978.

52.- Taylor K and Antony L. Nutricion Clinica 1a. Edición p.
p. 583, 1983.

53.- Riddle M and Hart J. Cuáles pacientes pueden beneficiar
se del tratamiento combinado insulina-sulfonilureas. --
Diabetes Care 8: 204-205, 1985.