

11227  
2985



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
División de Estudios de Postgrado  
Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"  
Instituto Mexicano del Seguro Social

INSULINA MAS GLIBENCLAMIDA ALTERNATIVA TERAPEUTICA  
EN DIABETES MELLITUS TIPO II.

## TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de especialista en  
MEDICINA INTERNA

presenta

DR. FERNANDO ARTURO REYES MARIN



ASESOR DE TESIS:  
DR. MANUEL BAÑALES HAM.

I.M.S.S.

México, D.F.

FALLA DE ORIGEN

1988



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.

## INDICE

	Pág.
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
HIPOTESIS.....	5
OBJETIVO.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	7
RESULTADOS.....	9
TABLAS.....	14
GRAFICAS.....	19
DISCUSION.....	21
BIBLIOGRAFIA.....	24

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS

En 1957 Friedlander y Lazarus en 1959 reportan los efectos benéficos de la combinación insulina-sulfonilureas en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus tipo II. Que previamente estaban con tratamiento únicamente con sulfonilureas y habían fracasado en llevar un control de la glicemia.

Sin embargo la terapéutica combinada no fué aceptada y se recomendaba incrementar progresivamente la dosis de insulina exógena, más que tratar de estimular la secreción de insulina endógena con sulfonilureas. (1)

En 1980 Dachman y Cols. Reanimaron el interés por la terapéutica combinada de sulfonilureas e insulina en los pacientes con diabetes mellitus tipo II (2). Sugiriendo que las propiedades de las sulfonilureas y su efecto sobre los receptores periféricos de insulina al combinarse con insulina exógena se obtendría un adecuado control metabólico.

Las sulfonilureas de segunda generación tienen los siguientes efectos: Estimulan la secreción endógena de insulina por las células beta del páncreas, mejoran la sensibilidad de los receptores a la insulina, incrementan la unión de la insulina a las células, como resultado las sulfonilureas poten-

ción los efectos de la insulina exógena (3).

Tomando estos factores en cuenta se podría esperar un mejor control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo II. Con terapéutica combinada.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS  
ESTUDIOS DE TRATAMIENTO DE DIABETES MELLITUS  
TIPO II CON INSULINA - GLIBENCLAMIDA

Autor	Estudio	Tiempo de Tratamiento	Pacientes Tratados	Tratamiento	Resultados
GROOP (15)	DOBLE CIEGO, AZAR	16 SEMANAS	13	INSULINA - GLIBENCLAMIDA 36.1 ± 3.6 U/día 8 mg. /día - 8 SEMANAS VS. INSULINA - PLACEBO 36.1 ± 3.6 U/día 8 SEMANAS	4, 8 Y 12 SEMANAS ↓ GLUCEMIA AYUNO (P < 0.026) ↓ EXCRECION URINARIA GLUCOSA (P = 0.042) ↓ Hb A <sub>1c</sub> (P = 0.056) ↓ PEPTIDO C (P = 0.037)
ROSAK (2)	DOBLE CIEGO, AZAR CRUZADO - CONTROLADO	4 SEMANAS	18	INSULINA - GLIBENCLAMIDA 12-94 U/día - 7 mg. /día POR 2 SEMANAS INSULINA PLACEBO 12-94 U/día POR 2 SEMANAS	DESPUES DE PRUEBA ALIMENTO 0, 30', 60', 90', 120' ↓ GLUCEMIA AYUNO ↓ EXCRECION URINARIA GLUCOS ↓ PEPTIDO C
KYLASTINEN (6)	DOBLE CIEGO, CRUZADO AZAR	16 SEMANAS	9	INSULINA - GLIBENCLAMIDA 58 ± 3 U/día - 10 mg. /día POR 8 SEMANAS INSULINA - PLACEBO - 8 SEMANAS 58 ± 3 U/día	1 SEMANA, 1 MES, 2 MESES ↓ GLUCEMIA AYUNO (P < 0.001) ↓ EXCRECION URINARIA GLUCOS ↓ Hb A <sub>1c</sub> (P < 0.01) ↓ PEPTIDO C - NS
LONGNECKER (9)	DOBLE CIEGO, CRUZADO AZAR	16 SEMANAS	11	INSULINA - TOLAZAMIDA 43 ± 7 U/día - 2014 U RAPIDA 300 mg. /día - 8 SEMANAS INSULINA - PLACEBO - 8 SEMANAS 43 ± 7 U/día	DESPUES PRUEBA ALIMENTO 0, 30', 60', 90', 120' ↓ GLUCEMIA AYUNO (P < .02) ↓ Hb A <sub>1c</sub> (P < .05) ↓ PEPTIDO C (P < 0.05)
SCHWARZ (8)	DOBLE CIEGO, CRUZADO CONTROLADO, AZAR	4 SEMANAS	18	INSULINA - GLIBENCLAMIDA 8-92 U/día - 7 mg. /día - 9 SEMANAS INSULINA - PLACEBO 8-92 U/día POR 9 SEMANAS	DESPUES PRUEBA ALIMENTO 0, 30', 60', 90', 120' y 180' ↓ GLUCEMIA AYUNO ↓ EXCRECION URINARIA GLUCOS ↓ Hb A <sub>1c</sub> ↓ PEPTIDO C
FALKO (7)	DOBLE CIEGO, AZAR CONTROLADO	16 SEMANAS	22	INSULINA - GLIBURIDE 54 ± 10 U - 18 ± 2 mg. /día 63 ± 12 U POR 8 SEMANAS INSULINA - PLACEBO 8 SEMANAS 54 ± 10 U /día 63 ± 12 U /día	4 Y 16 SEMANAS ↓ GLUCEMIA AYUNO (P < 0.02) ↓ PEPTIDO C (P < .02) ↓ Hb A <sub>1c</sub> (P < 0.05)

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La glibenclamida por mejorar la sensibilidad celular a la insulina (efecto pre y post-receptor). Actúa en forma sinérgica con la insulina exógena: lo que produciría un mejor control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo II. Con falla al tratamiento a hipoglucemiantes orales o insulina.

## HIPOTESIS

La combinación insulina más glibenclamida por su efecto sinérgico logran un mejor control en pacientes con diabetes mellitus tipo II. Con mala respuesta a hipoglucemiantes orales o insulina.



**OBJETIVO**

Lograr un control metabólico estricto de pacientes con diabetes mellitus tipo II.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron a 20 pacientes con diabetes mellitus tipo II (D.M.II). Los criterios de inclusión fueron los siguientes: Pacientes con D.M.II. Cuyo tratamiento previo (dieta, hipoglucemiantes orales, insulina) había sido insuficiente para lograr un control metabólico adecuado (glicemia de ayuno inferior o igual a 140 mg/dl. (16)

Los criterios de exclusión fueron los siguientes: Nefropatía y Retinopatía diabética, procesos infecciosos agudos, al momento de ingresar al estudio, estado hiperosmolar, cetoacidosis diabética, tratamiento simultaneo con esteroides y alergia a insulina o hipoglucemiante oral (glibenclamida).

Se tomo como criterio de control metabólico: los valores de glicemia en ayuno iguales o inferiores a 140 mg/dl. (16)

Se suspendio el tratamiento previo que tenian los pacientes durante 1 semana, tomándose como exámenes basales: glicemia, urea y creatinina sericas, depuración de creatinina en orina de 24 horas, biometría hemática.

Al finalizar la semana anterior se administro al azar y en forma cruzada alguno de los siguientes esquemas de tratamiento: insulina intermedia 20 U. diariamente antes del desayuno, via subcutanea, por un periodo de 5 semanas, o bien insulina intermedia 15 U. diariamente antes del desayuno, via subcutanea más glibenclamida 15 mg/día por un periodo de 5 semanas, al final de dicho periodo se cruzaron los esquemas de tratamiento por un periodo de 5 semanas más.

En cada semana se determino glicemia capilar en ayuno con tiras reactivas (Destrostix II) leídas con glucometro (Glucometer II).

Al final de cada semana de estudio y de acuerdo a la glicemia capilar, se incremento la dosis de insulina o glibenclamida en 5 U. o 5 mg respectivamente.

El análisis estadístico se hizo con una prueba paramétrica. (T de Student, para muestras pareadas).

## RESULTADOS

De los 20 pacientes que iniciaron el estudio, 4 pacientes fueron excluidos (2 pacientes desertaron del estudio, 1 paciente presentó hipoglucemia durante el estudio y el restante recibió tratamiento con esteroides por proceso hematológico infiltrativo).

Completando el estudio 16 pacientes (9 del sexo femenino y 7 del sexo masculino). La edad promedio de los pacientes fue de  $56 \pm 8$  años (rango 36-85) con un peso promedio de  $71 \pm 14$  Kg.

La duración promedio de la diabetes fue de  $13 \pm 6$  años. Las características de los pacientes y los exámenes basales se muestran en las tablas 1 y 2.

El tratamiento de los pacientes previo al estudio era el siguiente: 10 pacientes con insulina intermedia dosis promedio  $31 \pm 6.24$  U/día. En 5 pacientes el tratamiento era con hipoglucemiantes orales: 4 con glibenclámda dosis de 20 mg/día. Y 1 paciente con tolbutamida con dosis de 3 g/día. Solamente 1 paciente con dieta.

La mayoría de pacientes presentaba padecimientos concomitantes: 7 pacientes con hipertensión arterial sistémica tratados con betabloqueadores, diurético y prazosin, a el único paciente que se le administraba diurético (clortalidona) se le suspendió. La dosis de propanolol administrada a un paciente se disminuyó de 80 a 40 mg/día. Ya que con dicha dosis se controló su tensión arterial.

2 pacientes presentaban antecedentes de tuberculosis pulmonar crónica curada al momento de ingresar al estudio y sin administración de medicamentos. 1 paciente con antecedentes de crisis convulsivas en remisión sin administrarse medicamentos al ingresar al estudio.

2 pacientes con antecedentes de enfermedad vascular cerebral sin secuelas, 1 paciente recibía diltiazemol, el otro paciente no recibía ningún medicamento. 1 paciente con antecedente de psoriasis y artritis psoriasica sin tratamiento al ingresar al estudio. 4 pacientes presentaban neuropatía periférica, dos pacientes tratados con carbamazepina 200 mg/día. Los otros dos pacientes no tenían ningún tratamiento. 10 pacientes iniciaron con esquema de insulina solamente y 6 pacientes con esquema de insulina-glibenclámda. Los resultados de las glicemias capilares por semana y por paciente se presentan en las tablas 3 y 4. En donde se observa que los

promedios de las glicemias capilares para los pacientes que iniciaron con insulina solamente en las 5 primeras semanas fue de: En la primera semana  $229.2 \pm 36.9$  mg/dl. En la segunda semana  $233.8 \pm 68.3$  mg/dl. En la tercera semana  $206.6 \pm 43.5$  mg/dl. En la cuarta semana  $194.8 \pm 37.5$  mg/dl. Y en la quinta semana  $194.3 \pm 45.7$  mg/dl. Cuando a estos pacientes se les cruzo el esquema de tratamiento con insulina-glibenciamida los resultados en las siguientes 5 semanas fue de: Sexta semana  $139.2 \pm 37.9$  mg/dl. en la séptima semana  $125.7 \pm 32.8$  mg/dl. En la octava semana  $122.6 \pm 30.9$  mg/dl. En la novena semana  $111.6 \pm 30.5$  mg/dl. Y en la décima semana  $107 \pm 16.7$  mg/dl.

Los resultados de los pacientes que iniciaron con insulina-glibeclamida en las primeras 5 semanas son los siguientes: En la primera semana  $119 \pm 20.4$  mg/dl. En la segunda semana  $101.3 \pm 7.9$  mg/dl. en la tercera semana  $99 \pm 10.4$  mg/dl. En la cuarta semana  $92 \pm 6.9$  mg/dl. Y en la quinta semana  $96.1 \pm 6$  mg/dl. Cuando a estos pacientes se les cruzo el esquema de tratamiento con insulina solamente los resultados en las siguientes 5 semanas fueron los siguientes: Sexta semana  $167.5 \pm 45.7$  mg/dl. En la séptima semana  $169.8 \pm 36.5$  mg/dl. Octava semana  $184.3 \pm 53.8$  mg/dl. Novena semana  $187.8 \pm 51.4$  mg/dl. Y en la décima semana  $170 \pm 17.8$  mg/dl.

Al compararse los resultados de las glicemias capilares por semana entre los pacientes que iniciaron con insulina solamente Vs. los pacientes que iniciaron con el esquema insulina-glibenclamida como se muestra en la gráfica 2, los niveles de glicemia capilar fueron más bajos con el esquema insulina solamente ( $P < 0.001$ ). Desde la primera semana y en las 4 semanas restantes.

Al cruzarse los esquemas de tratamiento en las siguientes 5 semanas se muestra en la gráfica 2 los niveles de glicemia capilar también fueron más bajos con el esquema insulina-glibenclamida que con insulina solamente ( $P < 0.01$ ). Solamente en una semana (6a) no hubo diferencia significativa.

En la tabla 5 y en la gráfica 1 se muestran los resultados de las glicemias capilares, promedios de todos los pacientes: basal, con insulina solamente y con insulina glibenclamida. Siendo la determinación basal de  $231 \pm 44$  mg/dl. La determinación con insulina solamente fue de  $201.46 \pm 46.17$  mg/dl. ( $P < 0.05$ ). Y la determinación con insulina glibenclamida de  $113.82 \pm 22.61$  mg/dl. ( $P < 0.01$ ).

La dosis promedio de insulina durante el estudio fue de  $21.6 \pm 3.5$  U/día. Para el esquema de insulina solamente. Cuando se agrego glibenclamida fue de  $15.9 \pm 2$  U/día. La dosis

promedio de glibenclamida durante el estudio fue de  $15.31 \pm 1.21$  mg/dl.

El peso al inicio del estudio fue de  $71 \pm 14$  Kg. Después del esquema con insulina-glibenclamida fue de  $72 \pm 14.6$  Kg. y posterior al tratamiento con insulina solamente de  $72 \pm 14.5$  Kg.



Tabla 1

## CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES

Pacientes	Sexo	Edad (años)	Peso (Kg.)	Talla (cm.)	Duración de la Diabetes (años)	Tratamiento Previo
1	F	75	57	145	11 AÑOS	INSULINA INTERMEDIA
2	M	56	83	165	6 MESES	DIETA
3	M	63	85	160	20 AÑOS	GLIBENCLAMIDA
4	F	53	57	155	6 AÑOS	INSULINA INTERMEDIA
5	M	55	60	165	22 AÑOS	INSULINA INTERMEDIA
6	M	59	92	160	8 AÑOS	INSULINA INTERMEDIA
7	M	45	76	160	20 AÑOS	GLIBENCLAMIDA
8	F	51	87	150	5 AÑOS	GLIBENCLAMIDA
9	F	57	84	155	10 AÑOS	INSULINA INTERMEDIA
10	F	59	70	149	16 AÑOS	INSULINA INTERMEDIA
11	M	53	72	153	8 AÑOS	GLIBENCLAMIDA
12	F	55	49	148	7 AÑOS	INSULINA INTERMEDIA
13	F	36	48	144	13 AÑOS	INSULINA INTERMEDIA
14	F	61	65	145	20 AÑOS	INSULINA INTERMEDIA
15	F	63	94	156	20 AÑOS	INSULINA INTERMEDIA
16	M	60	65	163	15 AÑOS	TOLBUTAMIDA
N = 16		56 ± 8	71 ± 14	155 ± 7	13 ± 6	

Tabla 2  
RESULTADOS DE EXAMENES BASALES

Pacientes	Hb. (g/dl)	Hto. %	Leucocitos	Urea (mg/dl)	Creatinina (mg/dl)	Glicemia (mg/dl)	Depuración de Creatinina ml/min.
1	11.7	37	5,000	15	0.7	198	60
2	15	50	6,000	20	0.6	300	68.46
3	12.1	40	8,600	16	1	230	57
4	12.2	40	8,500	10	0.6	223	57
5	16	43	7,000	11	0.7	200	67
6	15.5	48	6,200	12	1	217	100
7	16	47	7,600	15	0.7	164	93.32
8	14.8	44	5,000	18	0.7	275	130
9	15	44.9	5,600	10	1	264	117.5
10	14	42	6,000	12	0.7	180	100
11	15	50	5,000	13	1.1	279	90
12	13	40	9,900	15	1	256	80
13	13.6	40	7,800	14	0.7	288	111
14	15.2	46.8	8,700	16	0.9	264	89.9
15	16	45	6,000	20	0.6	203	65.6
16	15	47	5,000	17	0.5	153	52.9
N = 16	14 ± 1	44 ± 1	6744 ± 203	15 ± 3	0.74 ± 0.40	231 ± 44	84 ± 23

Tabla 3

RESULTADOS DE LA GLICEMIA EN LOS PACIENTES QUE  
INICIARON CON INSULINA SOLA

PACIENTES	INSULINA					INSULINA MAS GLIBENCLAMIDA				
	1a	2a	3a	S 4a	E 5a	M 6a	A 7a	N 8a	A 9a	S 10a
( 1 )	198	170	160	190	170	140	130	100	140	120
( 4 )	223	300	206	219	150	118	114	108	92	100
( 5 )	266	210	160	120	120	140	138	125	100	110
( 6 )	216	215	210	198	195	194	100	132	98	95
( 9 )	264	279	300	250	238	110	132	98	100	103
( 10 )	180	178	195	188	204	115	110	120	105	98
( 12 )	189	225	245	225	256	110	120	108	103	98
( 13 )	220	186	178	180	186	115	93	110	89	90
( 14 )	279	366	234	222	258	220	210	205	189	148
( 15 )	237	189	178	166	166	130	110	120	100	108
N=10	229.2±36.9	233.8±68.3	206.6±43.5	194.8±37.5	194.3±45.7	139.2±37.9	125.7±32.8	122.6±30.9	111.6±30.5	107±16.7

Tabla 4

RESULTADOS DE LA GLICEMIA EN LOS PACIENTES QUE INICIARON CON INSULINA-GLIBENCLAMIDA

PACIENTES	INSULINA - GLIBENCLAMIDA					INSULINA				
	S E M A N A S									
	1a	2a	3a	4a	5a	6a	7a	8a	9a	10a
( 2 )	130	110	110	90	100	145	135	148	155	176
( 3 )	81	92	110	98	89	120	156	160	176	168
( 7 )	130	110	90	80	90	250	234	280	270	180
( 8 )	130	100	89	96	94	170	180	197	225	178
( 11 )	110	93	105	98	100	180	176	193	174	183
( 16 )	133	103	90	90	104	140	138	128	127	135
N = 6	119 ± 20.4	101.3 ± 7.9	99 ± 10.4	92 ± 6.9	96.1 ± 6	167.5 ± 45.7	169.8 ± 36.5	184.3 ± 53.8	187.8 ± 51.4	170 ± 17.8

Tabla 5

## DETERMINACION DE GLICEMIA DURANTE EL ESTUDIO

	DETERMINACION BASAL	DETERMINACION CON INSULINA	DETERMINACION INSULINA-GLIBENCLAMIDA
GLICEMIA (mg /dl)	231 ± 44	* 201.46 ± 46.17	** 113.82 ± 22.61

\*P &lt; 0.05 vs BASAL

\*\*P &lt; 0.01 vs INSULINA

Gráfico No. 1

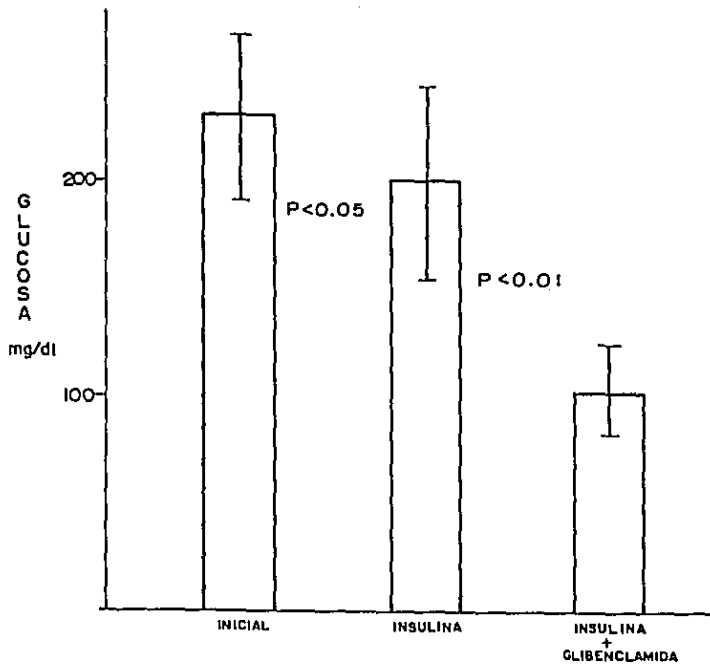
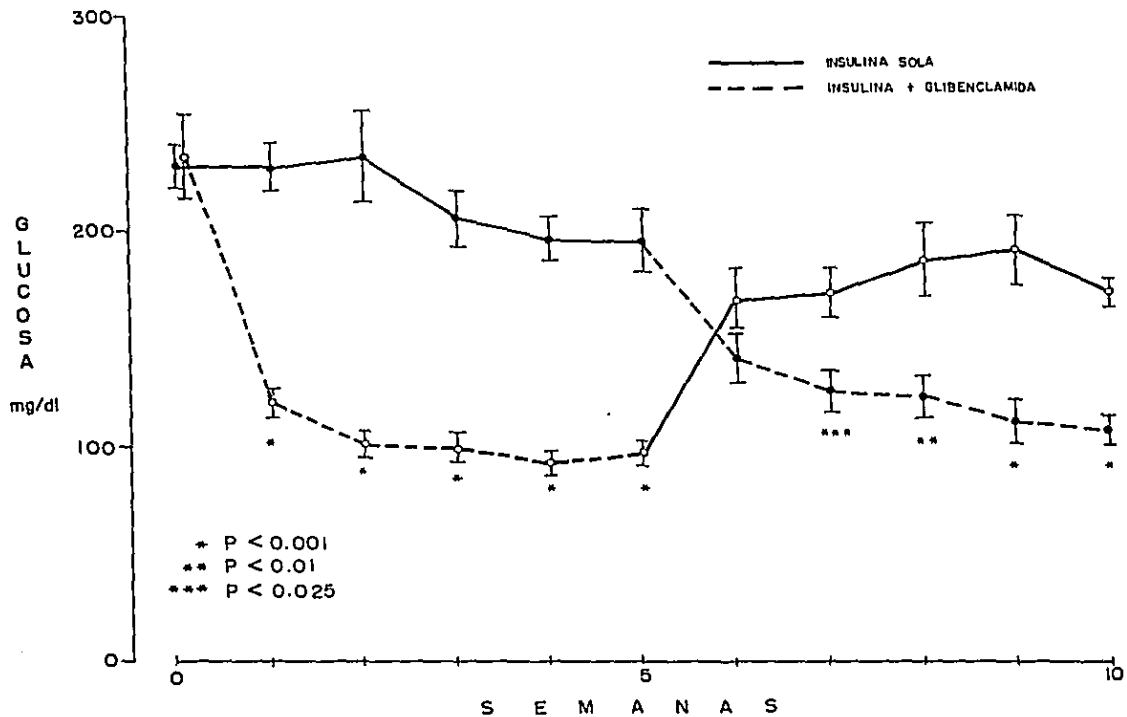


Gráfico No. 2



## DISCUSION

En el presente estudio se demuestra que la combinación insulina glibenclamida mejora las cifras de glicemia en pacientes con D.M. II. Esto significativo cuando se compara con los pacientes que solamente se administraron insulina ( $P < 0.01$ ). Así como cuando se cruzaron los esquemas de tratamiento ( $P < 0.01$ ). Los resultados del presente estudio concuerdan con los prestados por Groop y Harno (5), Kyllastinen (6), y otros autores (2). Variando el presente estudio de los demás en el mayor número de muestras (glicemia capilar) tomadas: 10 para cada paciente en ayuno.

La disminución en las cifras de glicemia se notan desde la primera semana de estudio, en los pacientes que recibieron el esquema combinado (insulina glibenclamida) sugiriendo una estimulación endógena de insulina por la glibenclamida (5). Como se muestra en la gráfica 2 el descenso en los niveles de glicemia con el esquema combinado fue significativo en 9 de las 10 semanas de estudio, siendo mejor el esquema insulina-glibenclamida cuando se comparó con el de insulina solamente, en controlar a los pacientes.

En 4 pacientes en quienes el control previo era solamente con hipoglucemiantes orales, la mejoría de su glicemia



durante el estudio con el esquema combinado se pudo deber a: efectos extrapancreáticos de la glibenclamida (10); mejorando la unión de la insulina exógena a receptores celulares en tejidos periféricos, mejorar la sensibilidad de la insulina (11).

Hjollun y Richelsen (12) demostraron que la glibenclamida tiene efectos estimulantes tanto in vivo como in vitro en los receptores de los monocitos a la insulina, incrementando la capacidad de unión de la insulina a los monocitos (13).

Gavin y cols. (14) demostraron incremento en la unión de insulina a su receptor en monocitos en pacientes con D.M. II después de tratamiento con gliburide, demostrando también en cultivos de monocitos de ratón estimulación de la captación de glucosa por los monocitos, independientes de los efectos sobre receptor.

Cuando se comparan las cifras de glicemia por grupos, las cifras de glicemia en ayuno fueron más bajas durante el esquema de insulina glibenclamida ( $P < 0.01$ )

Durante el estudio se demuestra en los requerimientos de insulina disminuyen cuando se asocia glibenclamida al tratamiento, teniendo un control metabólico adecuado.

El peso no vario durante el estudio, lo cuál también concuerda con otros estudios (6)

## CONCLUSIONES

La combinación insulina-glibenclamida fue más efectiva en controlar a los pacientes con D.M. II. Al compararse con el tratamiento con insulina solamente.

La mejoría en el control metabólico de los pacientes con el esquema insulina-glibenclamida, fue debido principalmente a estimulación endógena de la síntesis de insulina por la glibenclamida y en forma secundaria a el sinergismo entre la glibenclamida e insulina exógena. Los pacientes con D.M. II que no han tenido un control metabólico adecuado con dieta, hipoglucemiantes orales e insulina solamente se beneficiaran del tratamiento con esquema de insulina-glibenclamida.

BIBLIOGRAFIA

1. Lazarus S, Volk B: PHYSIOLOGICAL BASIS OF THE EFFECTIVENESS OF COMBINED INSULIN-TOLBUTAMIDE THERAPY IN STABLE DIABETES.  
Ann NY Acad Sci 1959; 82:590-602
2. Rosak C: TERAPEUTICA COMBINADA DE INSULINA Y SULFONILUREAS EN LA DIABETES TIPO II DESPUES DE FALLO SULFONILUREICO SECUNDARIO Diabetes News. 1986; 3:6-8.
3. Lebovitz H E, Feinglos M N, Bucholtz H K, Lebovitz F L : POTENTIATION OF INSULIN ACTION: A PROBABLE MECHANISM FOR THE ANTI-DIABETIC ACTION OF SULPHONYLUREAS DRUGS.  
J Clin Endocr Metab. 1977; 45:601-604.
4. Guenther B: TREATMENT STRATEGIES FOR PATIENTS WITH NON - INSULIN DEPENDENT DIABETES MELLITUS. Am J Med. 1985;979 (2-B): 23-26.
5. Groop L, Harno K, Nikkila R, Pelkonenr, Toppanen E M: TRANSIENT EFFECT OF THE COMBINATION OF INSULIN AND SULFONYLUREA (GLIBENCLAMIDE) ON GLYCEMIC CONTROL IN NON-INSULIN DEPENDENT DIABETICS POORLY CONTROLLED WITH INSULIN - ALONE. Acta Med Scand 1985;217:33-39.

6. Kyllastinen M, Groop L; COMBINATION OF INSULIN AND GLIBENCLAMIDE IN THE TREATMENT OF ELDERLY NON-INSULIN DEPENDENT (TYPE 2) DIABETIC PATIENTS. Ann Clin Res. 1985;17:100 - 104.
7. Falco J, Osei K: COMBINATION INSULIN/GLYBURIDE THERAPY - IN TYPE II DIABETES MELLITUS. Am J Med. 1985;79 (3B) : - 92-101.
8. Rosak C, Schwarz, Althoff P H, Schoffling K, Schmidt HF: COMBINATION TREATMENT OF TYPE II DIABETICS WITH INSULIN- AND GLIBENCLAMIDE FOLLOWING SECONDARY DRUG FAILURE. Dtsch Med Wschr. 1985;110:175-1980
9. Longnecker MP, Elsenhans V D, Leiman M, Owen D, Boden G: INSULIN AND A SULFONYLUREA AGENT IN NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS Arch. Intern. Med. 1986; 146:673-676
10. Lockwood D H, Maloff D, Nowak S M, McCaleb L M. EXTRAPANCREATIC EFFECTS OF SULFONYLUREAS. Am J Med. 1983;17:102-107
11. Nielsen H, Pedersen O, Lindskov O H, INCREASED INSULIN - SENSITIVITY AND CELLULAR INSULIN BINDING IN DIABETICS FOLLOWING TREATMENT WITH GLIBENCLAMIDE. Acta Endocr. 179 90:451-452.

12. Hjollund E, Richelsen B, Nielsen B H, Pedersen O: THE EFFECT OF GLIBENCLAMIDE ON INSULIN RECEPTORS IN NORMAL MAN. COMPARATIVE STUDIES OF INSULIN BINDING TO MONOCYTES AND ERYTHROCYTES. J. C.M. and M 1983;57:1257-1262.
13. Olefsky J N, Reaven G HM: EFFECTS OF SULFONYLUREAS THERAPY ON INSULIN BINDING TO MONONUCLEAR LEUKOCYTES OF DIABETIC PATIENTS. Am J Med. 1976;60:89
14. Gavin RJ: DUAL ACTIONS OF SULFONYLUREAS AND GLYBURIDE. Am J Med. 1985;79 (3B): 34-42.
15. Groop L, Harno K, Tolppanen E H, THE COMBINATION OF INSULIN AND SULPHONYLUREA IN THE TREATMENT OF SECONDARY DRUG FAILURE IN PATIENTS WITH TYPE II DIABETES. Acta Endocr. 1984;106:97-101.
16. Stein J.H: MEDICINA INTERNA. Ed. Salvat. 1983; Tomo II: Página 1891.