

11213

1  
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION**  
**DR. SALVADOR ZUBIRAN**

LA COMBINACION CLORPROPAMIDA-METFORMIN  
MAS INSULINA NOCTURNA EN EL TRATAMIENTO  
DE LAS FALLAS SECUNDARIAS A HIPGLUCEMIANTES  
ORALES EN LA DIABETES MELLITUS NO INSULINO -  
DEPENDIENTE

**TESIS PARA OBTENER EN TITULO**  
**EN LA ESPECIALIDAD DE ENDOCRINOLOGIA**

**DR CARLOS ALBERTO AGUILAR SALINAS**



**DR. JUAN A RULL**  
**TITULAR DEL CURSO**  
**DE ENDOCRINOLOGIA**



**DR. RUBEN LISKER Y**  
**SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA**

**TESIS CON**  
**FALLA DE ORIGEN**

1991



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

## INTRODUCCION

Las fallas secundarias a hipoglucemiantes orales son un problema común en el manejo de los pacientes diabéticos no insulino dependientes(1). Su tratamiento convencional es el empleo de insulina, sin embargo, con estos esquemas de tratamiento, en muchas ocasiones, se requiere de dosis altas y con frecuencia no se logra el control metabólico deseado(2).

En 1985, Riddle propuso el uso combinado de una sulfonilurea diurna e insulina de acción intermedia nocturna en pacientes con fallas secundarias a hipoglucemiantes orales(3). La estrategia se basa en conceptos elementales de la fisiopatología de la diabetes no insulino dependiente. Durante la noche, el principal determinante de la glucemia es la producción hepática de glucosa, la cual esta regulada, entre otros factores, por los niveles circulantes de insulina (4). La cantidad de insulina que se requiere para inhibir la liberación hepática de glucosa y la lipólisis es mucho menor que la requerida para el transporte de glucosa en los tejidos periféricos. Por otra parte, una dosis pequeña de insulina intermedia aplicada en la noche evita la elevación de la glucemia observada entre las 6 y 8 am (fenomeno del amanecer)(5). De esta manera, una dosis pequeña de insulina nocturna puede normalizar la glucemia de ayuno. Al disminuir los niveles de glucemia, la célula beta probablemente readquiere la capacidad para responder al estímulo secretor de la sulfonilurea diurna (6) (Figura 1).

La utilidad de la combinación glibenclamida diurna-insulina nocturna ha sido evaluada por diversos autores(7,8,9,10). Los resultados se resumen en la Tabla 1. En todos los estudios, se observó mejoría en el control metabólico, bajo índice de deserciones y ausencia de complicaciones graves.

Solo dos de los estudios publicados a la fecha han estudiado los mecanismos de acción de la combinación. Taskinen y cols. (10) informaron que la producción hepática de glucosa nocturna disminuye 20.7% debido a una disminución del 27% de los niveles circulantes de ácidos grasos libres. Las concentraciones de péptido C durante la noche y en una muestra en ayuno disminuyeron 12%, sin embargo, no se estudiaron los cambios de la dinámica de secreción de insulina asociados a la combinación. Riddle y cols. (7) estudiaron parcialmente la secreción de insulina antes y durante este esquema de tratamiento. Los autores no observaron cambios en los niveles circulantes de péptido C en las muestras de ayuno y postprandiales de 1 h., sin embargo la relación péptido C/glucosa aumentó 27%.

El empleo combinado de sulfonilureas y metformin es útil en el tratamiento de las fallas secundarias a sulfonilureas (2,11). Al emplear simultáneamente los hipoglucemiantes, se potencian sus acciones (12).

Probablemente al combinar esta mezcla de hipoglucemiantes con insulina nocturna se obtengan resultados tanto o más satisfactorios que los obtenidos con la combinación glibenclamida-insulina nocturna.

Los objetivos del estudio son conocer la utilidad del uso simultáneo de una mezcla de hipoglucemiantes (cloropropamida-metformin) e insulina nocturna en pacientes diabéticos no insulino dependientes en falla secundaria a hipoglucemiantes orales e investigar los cambios en la dinámica de secreción de insulina asociados a su administración.

#### MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron nueve pacientes vigilados en la clínica de Diabetes y Metabolismo de Lípidos del Instituto Nacional de la Nutrición "Dr. Salvador Zubirán". Los criterios de inclusión fueron: pacientes de 40-70 años con diabetes mellitus no insulino dependiente, diagnosticada en base a los criterios del Grupo Nacional de Datos de Diabetes(13), de cuatro ó más años de evolución que hubiesen sido controlados satisfactoriamente con hipoglucemiantes orales por un periodo mínimo de un año y que en la actualidad se encontraran en falla secundaria . Esta fue definida como glucemia de ayuno mayor ó igual a 11 mM/l a pesar de seguir adecuadamente una dieta de 25-30 kcal/kg ( 5%

carbohidratos, 30% grasas, 20% proteínas) y recibir regularmente clorpropamida ( 750 mg/día) más metformin (2400 mg/día). Los criterios de exclusión fueron: evidencia clínica o de laboratorio de insuficiencia hepática o renal, neoplasias, infecciones graves, cirugía ó cualquier otro evento de stress que contraindique el empleo de biguanidas, historia de cetoacidosis diabética ó antecedente de coma hiperosmolar ó infarto agudo del miocardio en los últimos seis meses.

El diseño del estudio se esquematiza en la Figura 2. Al ingresar al estudio, además de realizarse una evaluación clínica completa, se les practicó una curva de tolerancia a la glucosa oral de 5 horas con una carga de 100 g de glucosa. Cinco minutos antes de la prueba se administró el hipoglucemiante oral. En cada muestra se midió la concentración sérica de glucosa y péptido C. La primera hora del estudio fue catalogada arbitrariamente como la fase temprana de secreción de insulina.

El tratamiento consistió en la administración de clorpropamida 375 mg/d más metformin 1200 mg/d dividido en tres dosis preprandiales mas la aplicación de 0.1 U/kg de insulina porcina NPH entre las 8 y 10 pm. Los pacientes fueron vistos cada dos semanas durante dos meses. En cada visita se hicieron los ajustes necesarios a la dosis de

insulina de acuerdo a la glucemia de ayuno y glucosuria de 24h. La dosis de insulina se incrementó dos unidades en cada visita si la glucemia de ayuno era mayor de 7.7 mM/l. La dosis de los hipoglucemiantes orales no fueron modificadas. Durante el seguimiento , se hizo especial incapié en que los pacientes no modificaran la dieta recibida o la cantidad de ejercicio realizado.

Al final de los dos meses del estudio, la evaluación clínica y la curva de tolerancia a la glucosa de cinco horas fueron repetidas.

**METODOS DE LABORATORIO Y ANALISIS ESTADISTICO:** La glucemia fue medida por un método enzimático colorimétrico (GOD-PAP) (14). La HbA1c fue medida con un método colorimétrico(15). El péptido C fue medido por un método de radioinmunoensaye (C-PEP-PR)(16).El método tiene una variación intraensayo de 7.1% e interensayo de 7.8%

Los datos fueron almacenados en una computadora Vectra ES/12 y analizados con el programa estadístico STATGRAPH (STSC.Inc). Se utilizaron pruebas de Wilcoxon para comparar variables continuas.

## RESULTADOS

**Características de los pacientes:** Los nueve pacientes incluidos en el estudio eran siete mujeres y dos hombres. Sus características se resumen en la Tabla 2. Todos tenían neuropatía periférica; solo uno tenía evidencia electrocardiográfica de infarto del miocardio antiguo. Cinco casos tenían hipertensión arterial leve, la cual se encontraba adecuadamente controlada con bloqueadores de canales de calcio, inhibidores de la enzima convertidora ó prazocin. Su índice de masa corporal era de  $25.7 \pm 4.6$ . No hubo deserciones del estudio.

Su glucemia inicial fue  $14.5 \pm 2$  mM/l (límites 11-18.3 mM/l). Todos los pacientes tenían glucosurias de gran magnitud. La HbA1c inicial fue  $13.37 \pm 2.96$  (límites 10.1-17).

**Control metabólico despues de dos meses de tratamiento:** La dosis de insulina utilizada fue de  $6.77 \pm 2.09$  U/día (límites 5-12 U/d). La glucemia de ayuno disminuyó a niveles inferiores de 7.7 mM/l en las primeras dos semanas de tratamiento en ocho de nueve casos. En solo uno de ellos se requirieron 3 ajustes a la dosis de insulina. Al final del segundo mes de tratamiento, la glucemia de ayuno fue  $7.3 \pm$

0.63 mM/l ( $p < 0.001$ ) y la HbA1c fue  $9.1 \pm 1.02$  ( $p < 0.002$ ). La respuesta individual de las concentraciones de HbA1c se muestra en la Figura 3.

Solo dos pacientes tuvieron cuadros de hipoglucemia leve, los cuales fueron resueltos por ellos mismos con la ingesta de alimentos. Cinco pacientes aumentaron peso. El incremento fue de 2.2 kg en promedio (limites 1-5kg). Ningún paciente perdió peso. No se observaron cambios en las cifras de presión arterial.

**Efecto del tratamiento sobre la secreción de insulina:** Las concentraciones de glucosa y péptido C durante las curvas de tolerancia a la glucosa antes y despues del tratamiento se muestran en las Figuras 4a y 4b. Una mejoría notable en el control metabólico fue obtenida con el esquema clorpropamida-metformin/insulina nocturna, sin embargo la mayoría de los casos tuvieron 11.1 mM ó más en la segunda hora del estudio. Al analizar las areas por debajo de la curva se demuestra que el descenso de la glucemia observado durante la primera hora del estudio ( fase rápida de secreción de insulina ) (28%) es similar al observado en el resto de la curva (23%). No se observaron cambios en las concentraciones circulantes ni en la areas por debajo de la curva de péptido C ( $417.3 \pm 52.3$  vs  $439.6 \pm 66.6$ ), sin

embargo la concentración pico alcanzada durante la prueba aumentó (  $1.98 \pm 0.8$  vs  $2.24 \pm 0.75$  )

Los cambios observados en la relación péptido C/glucosa antes y durante el tratamiento se muestran en la Figura 5a. La relación péptido C/glucosa aumentó considerablemente en todos los puntos del estudio, sin embargo alcanzó una significancia estadística limitrofe.

Las respuestas al tratamiento fueron analizadas de acuerdo a las concentraciones de péptido C previas al inicio del estudio. Dos de los nueve pacientes tenían concentraciones elevadas de péptido C ( $>1nM/l$ ). En ambos casos se observó un aumento considerable en la secreción de insulina, a diferencia de lo observado en el resto de los pacientes en los cuales el incremento fue mínimo. El aumento en la secreción de insulina se produjo después de la primera hora del estudio. A pesar de lo anterior, la mejoría en el control metabólico observada en los sujetos hiperinsulinémicos no fue mayor a la observada en el resto de los pacientes (Tabla 3).

**Evolución después del término del estudio:** Al término del estudio, la dosis de insulina fue gradualmente disminuida. La insulina nocturna fue suspendida si la glucemia de ayuno se mantuvo en niveles menores a 140 mg/dl. Cuatro de los nueve pacientes se mantienen con glucemia de ayuno menor de 7.7

mM/l y HbA1c menor de 8.5% después de seis meses de la suspensión de la insulina nocturna. El resto de los pacientes continúan recibiendo el mismo tratamiento que recibieron durante el estudio. El grado de control metabólico y la tolerancia al tratamiento no se han modificado. Los cuatro pacientes a los que se les pudo suspender la aplicación nocturna de insulina fueron los que mejor control metabólico alcanzaron ( HbA1c  $8.35 \pm 0.74$  vs  $9.7 \pm 0.83$ ;  $p < 0.03$ ) (Figura 5). Los niveles de péptido C en ayuno pre y post-tratamiento fueron similares en los pacientes en los que se les pudo suspender la insulina y entre los que tuvieron que continuar su aplicación.

#### DISCUSION

La combinación clorpropamida-metformin/insulina nocturna es una alternativa útil en el manejo de las fallas secundarias a hipoglucemiantes orales en la diabetes mellitus no insulínoddependiente. El control metabólico alcanzado es adecuado y de magnitud similar a lo informado con la combinación sulfonilurea-insulina nocturna ( Tabla 1). El tratamiento fue bien tolerado por todos los pacientes. Los principales efectos colaterales asociados con el empleo tradicional de insulina ( aumento de peso e hipoglucemia) fueron de pequeña magnitud o poco frecuentes en nuestros pacientes.

La cantidad de insulina requerida para alcanzar el control metabólico deseado fue pequeña y significativamente menor a lo informado con el empleo de la combinación glibenclamida-insulina nocturna.

El efecto del tratamiento sobre la secreción de insulina fue estudiado. Los niveles circulantes de péptido C no sufrieron modificaciones, sin embargo, la cantidad de péptido C secretado en respuesta a la misma concentración de glucosa fue mayor. Estos datos son similares a los descritos por Del Prato y cols (17) utilizando glibenclamida diurna más insulina nocturna. Las diferencias observadas fueron mayores en los pacientes que tenían los niveles circulantes de péptido C más altos. A pesar de lo anterior, los sujetos hiperinsulinémicos tuvieron respuestas similares al tratamiento que el resto de los pacientes, debido probablemente al mayor grado de resistencia a la insulina presente en estos casos.

El mecanismo de acción de la combinación clorpropamida-metformin/insulina nocturna probablemente es similar al de la combinación glibenclamida-insulina nocturna. El mecanismo principal es la inhibición de la producción hepática de glucosa debida a la inhibición del aporte de precursores para la gluconeogénesis ( ácidos grasos ). La secreción de insulina mejora parcialmente al disminuir el efecto tóxico de la hiperglucemia. La mejoría en el control metabólico ha

permitido que la mitad de los pacientes se mantengan bien controlados durante por lo menos seis meses despues de la suspensión del tratamiento.

Recientemente Perriello y cols (17) informaron que la acción hipoglucemiante del metformin se debe principalmente a su capacidad para inhibir la producción hepática de glucosa y la lipólisis. Por tal razón, el agregar metformin a la combinación sulfonilurea-insulina nocturna puede ser una medida útil ya que el metformin y la insulina nocturna pudiesen tener efectos complementarios. Esta puede ser la explicación de las dosis bajas de insulina requeridas por los pacientes de este estudio.

De acuerdo a estos datos, es importante tratar de lograr el mejor control metabólico posible durante el empleo de la combinación clorpropamida-metformin más insulina nocturna ya que, en este estudio, en los pacientes en que la HbA1c fue menor de 8.7% la insulina nocturna pudo ser suspendida sin modificaciones en el control metabólico alcanzado.

En conclusión, la combinación clorpropamida-metformin/insulina nocturna es una medida útil en el manejo de las fallas secundarias a hipoglucemiantes orales. Como principales ventajas tiene el requerir dosis muy bajas de insulina y que puede ser usada por un periodo corto despues del cual puede haber nuevamente respuesta al hipoglucemiante

oral en un número significativo de casos.

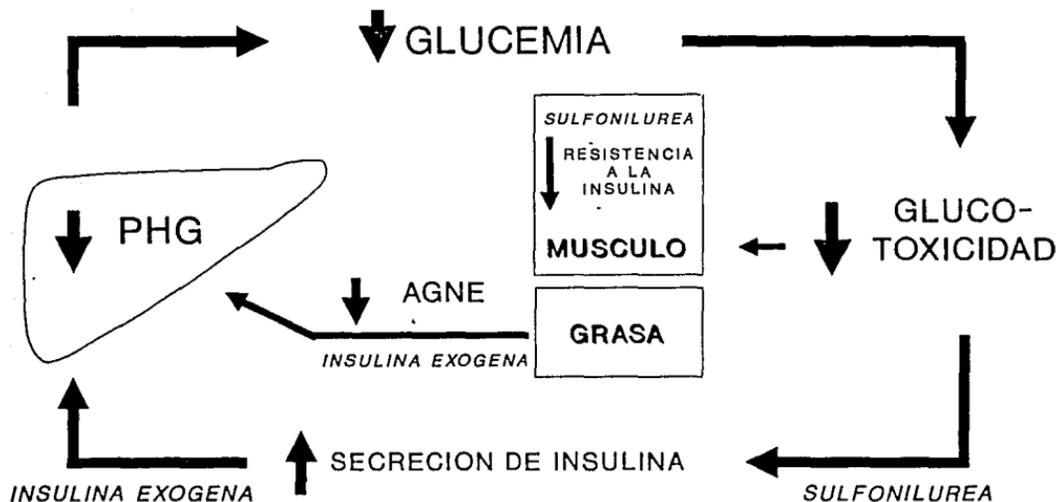
## BIBLIOGRAFIA

1. Groop L, Schalin C, Franssila A, Widen E, Ekstrand A, Eriksson J. Characteristics of non-insulin-dependent diabetic patients with secondary failure to oral antidiabetic therapy. *Am J Med* 87:183-190, 1989.
2. Turner R, Holman R. Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 13:1011-1020, 1990.
3. Riddle M. New tactics for type 2 diabetes: Regimens based on intermediate-acting insulin taken at bedtime. *The Lancet* 1:192-195, 1985.
4. De Fronzo RA. The triumvirate: B cell, muscle and liver. *Diabetes* 37:667-687, 1988.
5. Riddle M. Evening insulin strategy. *Diabetes Care* 13:676-86, 1990.
6. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose Toxicity. *Diabetes Care* 13:610-30, 1990.
7. Riddle M, Hart J, Bouma D, Phillipson B, Youker G. Efficacy of bedtime NPH insulin with daytime sulfonylurea for subpopulation of type II diabetic subjects. *Diabetes Care* 12:623-29, 1989.
8. Trischitta V, Italia S, Borzi V, Tribulato A, Mazzarino S, Squatrito S, Vigneri R. Low dose bedtime NPH insulin in treatment of secondary failure to glyburide. *Diabetes Care* 12:582-85, 1989.

17. DelPrato S, Vigili S, Riccio A, et al. Partial recovery of insulin secretion and action after combined insulin sulfonylurea treatment in Type 2 diabetic patients with secondary failure to oral agents. Diabetologia 33:688-695, 1990

18. Perriello G, Misericordia P, Santeusano F, Brunetti P, Bolli GB. The direct antihyperglycaemic mechanisms of metformin in type 2 diabetes mellitus. Diabetologia 33:A126, 1990.

**FIGURA 1. POSIBLES MECANISMOS DE ACCION DE LA COMBINACION SULFONILUREA DIURNA - INSULINA NOCTURNA**

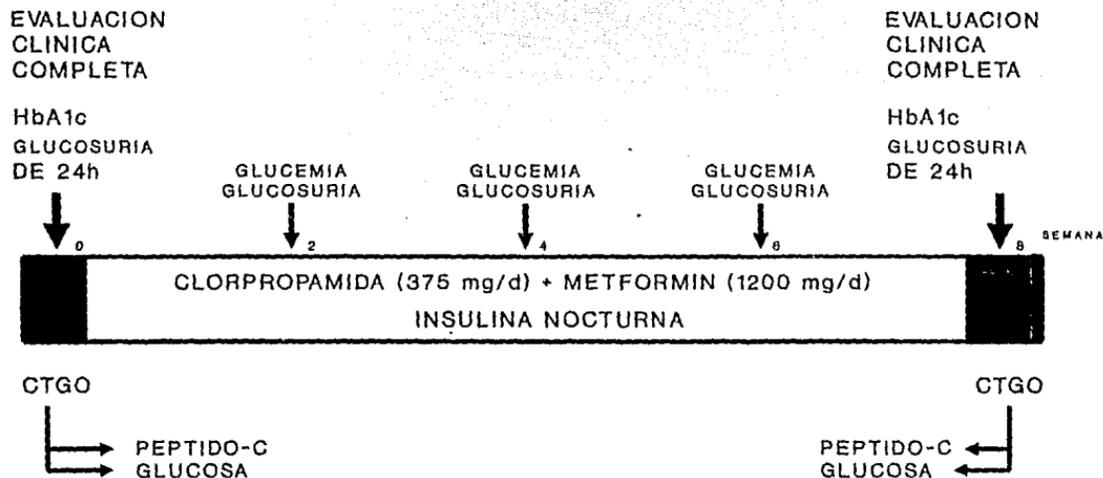


PHG : PRODUCCION HEPATICA DE GLUCOSA

AGNE: ACIDOS GRASOS NO ESTERIFICADOS

ESTA TESIS  
NO DEBE  
SALIR DE LA  
BIBLIOTECA

**FIGURA 2. DISEÑO DEL ESTUDIO**



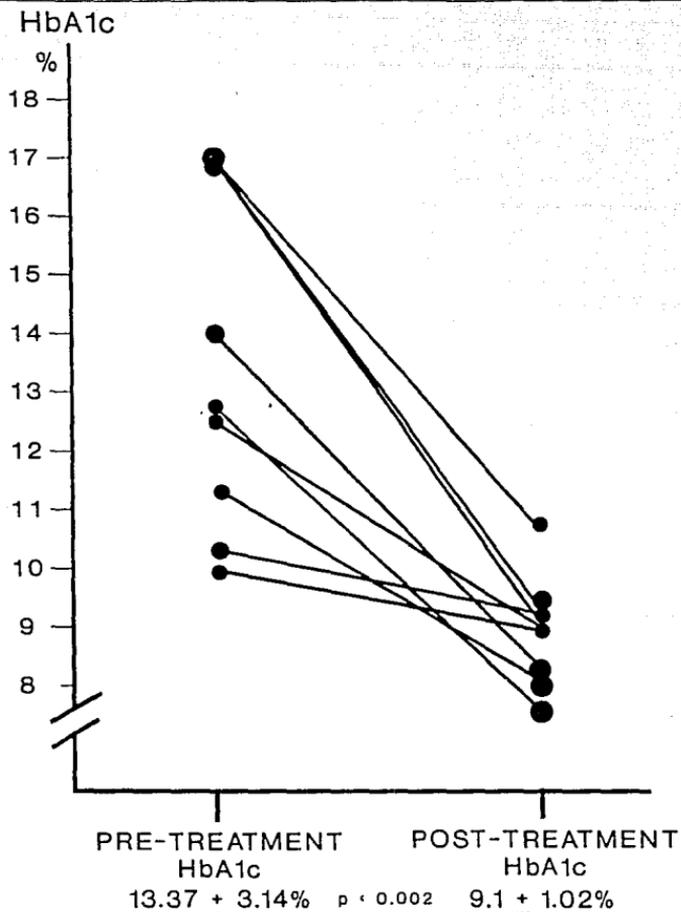
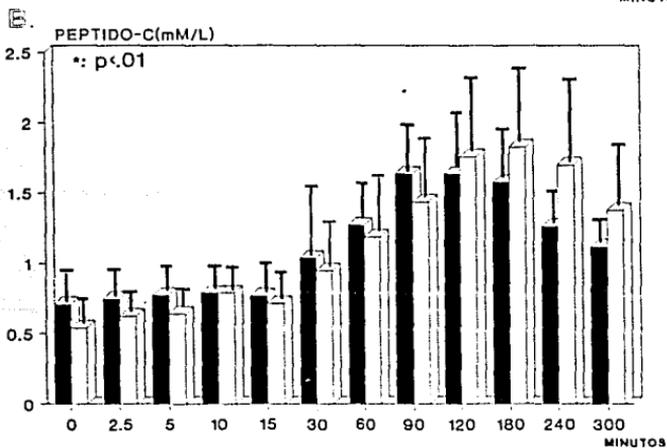
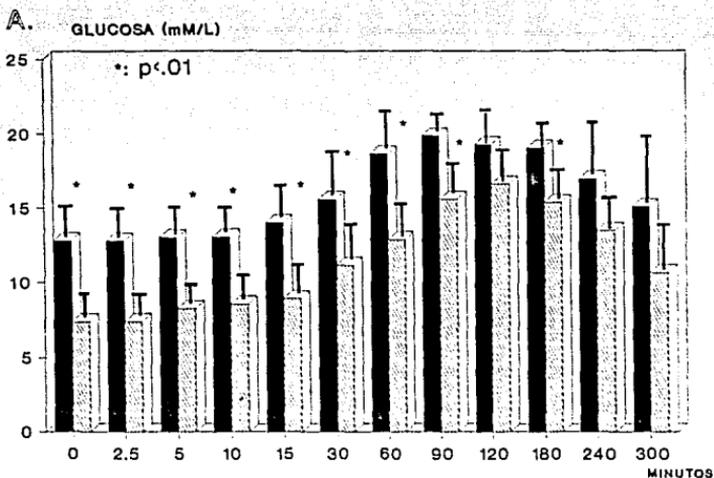
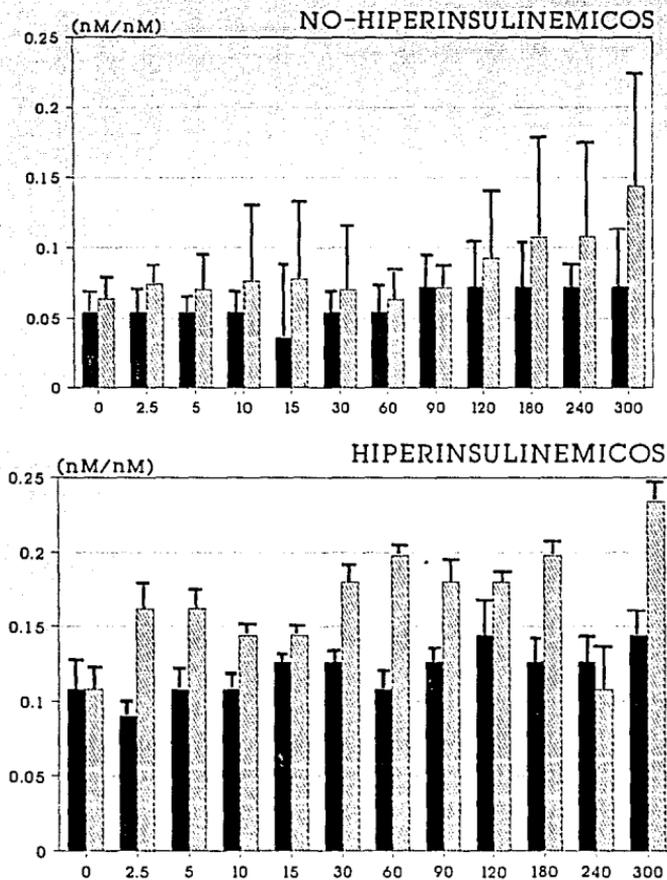


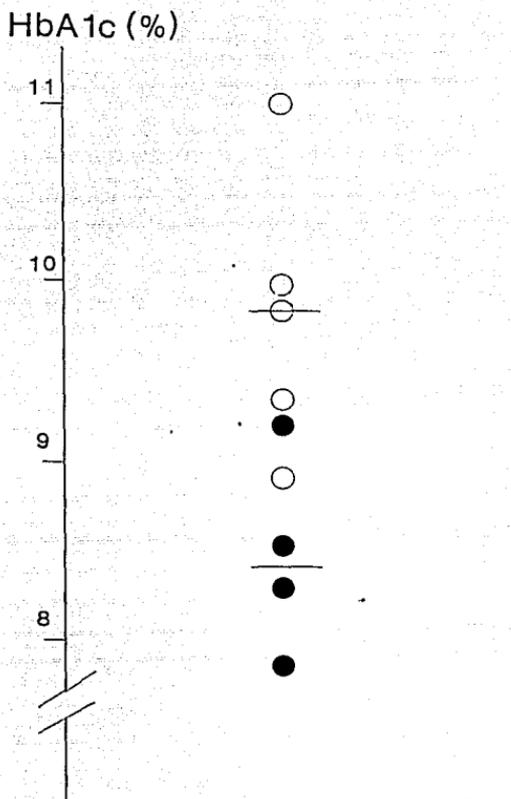
FIGURA 3. RESPUESTA INDIVIDUAL DE LOS NIVELES DE HbA1c DURANTE EL TRATAMIENTO



**FIGURA 4.** CAMBIOS EN LA GLUCEMIA Y EN LA SECRECIÓN DE INSULINA ANTES (BARRAS NEGRAS) Y DESPUÉS (BARRAS SOMBRADAS) DE LA COMBINACIÓN CLORPROPAMIDA-METFORMIN/INSULINA



**FIGURA 5.** RELACION PEPTIDO-C/GLUCOSA ANTES (BARRAS NEGRAS) Y DESPUES (BARRAS SOMBRADAS) DEL TRATAMIENTO COMBINADO CON CLORPROPAMIDA-METFORMIN/INSULINA NOCTURNA



**FIGURA 6.** CONTROL METABOLICO ALCANZADO DURANTE EL ESTUDIO Y SUSPENSIÓN DE LA INSULINA A SU TÉRMINO. LOS CÍRCULOS NEGROS REPRESENTAN LOS CASOS EN LOS QUE SE PUDO SUSPENDER LA INSULINA. LOS CÍRCULOS VACÍOS REPRESENTAN LOS CASOS QUE CONTINUAN RECIBIENDO INSULINA. LAS LINEAS HORIZONTALES MUESTRAN EL PROMEDIO DE AMBOS GRUPOS.

**TABLA 1. COMBINACION GLIBENCLAMIDA-INSULINA NOCTURNA EN LA DMNID**

	RIDDLE <sup>7</sup>	TRISCHITTA <sup>8</sup>	MERENICH <sup>9</sup>	TASKINEN <sup>10</sup>
INSULINA (U/d)	27 ± 5	0.2 U/kg/d	30	23 ± 3
HbA1c POST-TRATAMIENTO	10 ± 0.1	9.5 ± 0.4	7.7	9 ± 0.4
GLUCEMIA EN AYUNO POST-TRATAMIENTO (mM/L)	8 ± 0.5	6.5 ± 0.7	8.7	7.3 ± 0.6

**TABLA 1. COMBINACION GLIBENCLAMIDA-INSULINA NOCTURNA EN LA DMNID**

---

	RIDDLE <sup>7</sup>	TRISCHITTA <sup>8</sup>	MERENICH <sup>9</sup>	TASKINEN <sup>10</sup>
INSULINA (U/d)	27 ± 5	0.2 U/kg/d	30	23 ± 3
HbA1c POST-TRATAMIENTO	10 ± 0.1	9.5 ± 0.4	7.7	9 ± 0.4
GLUCEMIA EN AYUNO POST-TRATAMIENTO (mM/L)	8 ± 0.5	6.5 ± 0.7	8.7	7.3 ± 0.6

---

**TABLA 2**  
**CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES**

<b>No. CASOS</b>	9
<b>SEXO</b>	7 MUJERES 2 HOMBRES
<b>TIEMPO DE EVOLUCION</b>	13.44 + 5.4a. ( 4 - 20 )
<b>NEUROPATIA SOMATICA</b>	9/9
<b>MACROANGIOPATIA</b>	1/9
<b>ALBUMINURIA</b>	0/9
<b>HIPERTENSION ARTERIAL</b>	5/9
<b>GLUCEMIA PROMEDIO EN EL ULTIMO AÑO</b>	261 + 36 mg/dl ( 188 - 330 )
<b>INDICE DE MASA CORPORAL</b>	25.7 + 4.6 ( 21 - 35 )

**TABLA 3.** RESPUESTA A LA COMBINACION CLORPROPAMIDA-METFORMIN  
INSULINA NOCTURNA EN PACIENTES HIPERINSULINEMICOS

PEPTIDO-C (nM/l)	PACIENTES HIPERINSULINEMICOS (PEPTIDO-C 1.15 ± 0.1)		PACIENTES NO-HIPERINSULINEMICOS (PEPTIDO-C 0.56 ± 0.1)	
	PRE CM/IN	POST CM/IN	PRE CM/IN	POST CM/IN
AREA TOTAL	556 ± 22 *	669 ± 39	377 ± 156	365 ± 155
AREA 1a. HORA	94 ± 12	99 ± 27	54 ± 25	54 ± 25
AREA 2a. FASE	456 ± 49 *	604 ± 27	322 ± 142	321 ± 137
HbA1c (%)	10.1 ± 0.05	9.2 ± 0	14.5 ± 2.1	9.07 ± 1.09

CM/IN= CLORPROPAMIDA-METFORMIN/INSULINA NOCTURNA

\* = p<0.05 (DIFERENCIAS INTRAGRUPO)