

11213

3
2ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

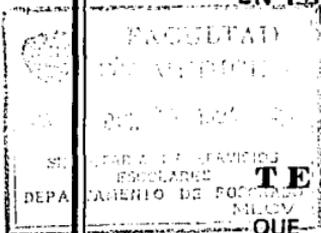
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CENTRO MEDICO "20 DE NOVIEMBRE"

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

TRATAMIENTO COMBINADO CON INSULINA NOCTURNA E HIPOGLUCEMIANTES ORALES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS NO INSULINO DEPENDIENTE



TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION

PRESENTA:

DR. JUAN GARCIA CRUZ

ASESORA: DRA. ALMA VERGARA LOPEZ



ISSSTE

MEXICO, D. F.

1994

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

RECIBO DE LA BIBLIOTECA
DEL INSTITUTO DE SERVICIOS Y SEGURIDAD SOCIAL PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO
AL 30 DE ABRIL DE 1972

**TRATAMIENTO COMBINADO CON INSULINA NOCTURNA E
HIPOGLUCEMIANTES ORALES EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS NO
INSULINO DEPENDIENTE**

A U T O R :

DR. JUAN GARCIA CRUZ.

A S E S O R :

DRA. ALMA VERGARA LOPEZ.

I N - S T I T U C I O N :

**INSTITUTO DE SERVICIOS Y SEGURIDAD SOCIAL PARA
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.**

H O S P I T A L :

CENTRO HOSPITALARIO 20 DE NOVIEMBRE.

S E R V I C I O :

ENDOCRINOLOGIA.

ESTE TRABAJO LO DEDICO A:

MIS PADRES: Norberto García Ocampo.
Petra Cruz Bahena.

HERMANOS: Aquileo, Blanca, Víctor,
leobardo, Leonor y Gregorio.

SOBRINOS: Norberto, Fernando, y Hernán.

A EL EXCELENTE: equipo médico y de enfermería
del servicio de endocrinología
en especial al Dr. Miguel Angel
Guillén González y a la Dra.
Alma Vergara López.

CLARO, también a ella.

AGRADECIMIENTO: A todo el personal del hospital
20 de Noviembre, en especial a
el Químico Francisco Javier
Rodríguez García y cols.



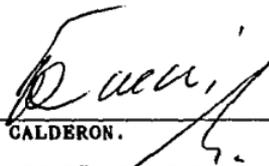
DR. MIGUEL ANGEL GUILLEN GONZALEZ.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO.



DRA. ALMA VERGARA LOPEZ.

ASESOR DE TESIS.



DR. FRANCISCO CALDERON.

COORDINADOR DE ENSEÑANZA DE LA
DIVISION DE MEDICINA INTERNA.

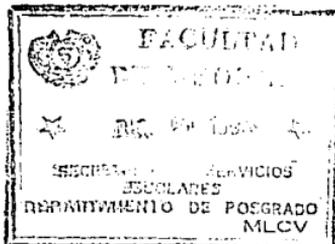
DR. ERASMO MARTINEZ CORDERO

JEFE DE INVESTIGACION Y DIVULGACION.



DR. EDUARDO LLAMAS GUTIERREZ.

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.



I N D I C E

I. Introducción.....	01
II. Justificación.....	06
III. Objetivos.....	08
IV. Material y métodos.....	09
V. Resultados.....	15
VI. Discusión.....	23
VII. Conclusiones.....	28
VIII. Cuadros.....	29
IX. Figuras.....	34
X. Bibliografía.....	48

I N T R O D U C C I O N

La diabetes mellitus no insulino dependiente puede ser difícil de tratar adecuadamente. Una cantidad creciente de datos confirma la necesidad de mantener las concentraciones de glucosa cerca de lo normal para evitar o retrasar la aparición de las complicaciones crónicas de la diabetes; sin embargo, lograr niveles de glucosa sanguínea cercanos a lo normal es una meta elusiva frecuentemente (1).

A causa de que la mayoría de las personas con diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID) son obesas y debido a que la obesidad misma causa resistencia a la insulina por disminución del número de receptores a insulina, la terapia inicial está dirigida a la reducción de peso mediante medidas dietéticas. La sola reducción de peso puede abolir muchos de los defectos básicos de la DMNID pero desafortunadamente una reducción significativa de peso es realizada por solo una pequeña minoría de los pacientes obesos con DMNID. Aunado a ésta medida terapéutica también se recomienda la realización de ejercicio físico pues con éste se produce mejoría en la sensibilidad a la insulina y con ello una disminución de los niveles de glucosa sanguínea (2,3,4).

Cuando el tratamiento con dieta, ejercicio y reducción de peso falla, los hipoglucemiantes orales son

usualmente el siguiente paso terapéutico (5,6). Sin embargo también se reporta que un 25 a 30 % de pacientes con DMNID presentan falla primaria a las sulfonilureas y un 5 a 10 % por año presentarán posteriormente falla secundaria, llegando a ser ésta de un 50 % a los 5 años (7).

En los casos de falla secundaria se ha propuesto la combinación de insulina con hipoglucemiantes orales. Esta combinación para el tratamiento de los pacientes con DMNID fue propuesta inicialmente por Lazarus y Volk a finales de los 1950s (8). Este abordaje terapéutico fue abandonado posteriormente pues no existía un apoyo fisiopatológico racional; sin embargo, actualmente existe ya un mejor entendimiento de los mecanismos patogénicos de la DMNID.

Actualmente, en los casos que con el tratamiento con sulfonilureas no se logran los resultados deseados se inicia tratamiento con insulina, e incluso con la insulina misma frecuentemente resulta difícil lograr un control adecuado, pues muchos de los pacientes con DMNID tienen una pronunciada resistencia a la insulina (9,10).

Se ha propuesto teóricamente que en los pacientes capaces de manifestar respuesta parcial a las sulfonilureas la combinación de éstas con insulina podría lograr un mejor control glucémico a dosis mas bajas de insulina (11).

La razón del abordaje combinado descansa en los diferentes y posibles efectos sinérgicos de la combinación de insulina con hipoglucemiantes orales.

En el páncreas las sulfonilureas actúan estimulando la secreción de insulina mediada por glucosa y también reducen la secreción de glucagon; a nivel extrapancreático, mejoran la sensibilidad de los tejidos a la insulina y disminuyen la extracción de insulina a nivel hepático (12,13). La estimulación de la secreción de insulina endógena resulta en un metabolismo temprano de la insulina a nivel hepático, lo cual tiende a mantener un gradiente de insulina transhepático fisiológico disminuyendo así la hiperinsulinización generalizada de los tejidos periféricos.

Así, todas estas acciones complementan el efecto de la insulina exógena, la cual si se administra por la noche antes de acostarse suprimirá la excesiva gluconeogénesis hepática nocturna y por tanto disminuirá también la hiperglucemia matutina. Al disminuir la glucemia de ayuno se abate el efecto glucotóxico sobre las células beta, lo cual resulta en mejoría de la secreción de insulina estimulada por los alimentos

Además la administración de insulina exógena también corrige la hipoinsulinemia basal que presentan los pacientes con DMNID. Mas aún, la insulina exógena nocturna

aporta una concentración de insulina basal destinada a evitar el aumento excesivo de los niveles de hormonas contrarreguladoras; con lo cual, se previene el fenómeno Dawn y, como se mencionó antes restringe la excesiva gluconeogénesis hepática nocturna.

El objetivo final de combinar la insulina con hipoglucemiantes orales es romper el círculo vicioso mantenido por la hiperglucemia, la cual produce una alteración concomitante y progresiva de la secreción y acción de la insulina (14).

En la última década se han realizado estudios clínicos utilizando esta forma de tratamiento combinado. Los resultados han mostrado mejoría en los niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada, también se reporta una disminución de los requerimientos de la insulina exógena.

Se ha informado en algunas revisiones que los resultados de varios de los estudios son contradictorios; sin embargo también se ha considerado que estas revisiones no analizaron a fondo algunas variantes en los diseños que pudieron haber conducido a la contradicción en los resultados (16).

Nosotros elaboramos un estudio prospectivo, aleatorio, comparativo y abierto en el que se evalúan los efectos de la terapia combinada con insulina nocturna mas

hipoglucemiantes orales sobre el control metabólico de
pacientes con DMNID con falla secundaria a sulfonilureas.

J U S T I F I C A C I O N

la DMNID es el mas común de los estados de hiperglucemia representando la forma mas frecuente de diabetes mellitus primaria ya que constituye un 90% del total (17). Esta patología existe en todas las poblaciones, pero su prevalencia varia ampliamente; por ejemplo, en Japón es del 1 % y en los indios Pima de 40 %. En México se reportan prevalencias entre el 6 y el 14.6 % dependiendo del estado que se revise. Se ha reportado también una prevalencia en mayores de 40 años de 6 % así como una prevalencia igual de casos no diagnosticados (18,19,20).

Se trata de un síndrome heterogéneo debido a una alteración determinada genéticamente en el metabolismo de carbohidratos, lípidos y proteínas, existe además una alteración en la secreción de insulina y grados variables de resistencia a la misma; presentando, durante su máxima expresión clinica concentraciones anormalmente altas de glucosa en sangre, las cuales junto con otros factores producen daño a nivel de vasos (microangiopatía, macroangiopatía) y nervios (neuropatía) (21,22),

Actualmente existe evidencia de que la hiperglucemia es el principal factor responsable de las complicaciones crónicas (23), las que incluso se observan también en casos

de alteración de la tolerancia a la glucosa y la diabetes secundaria.

También existe evidencia de que un control metabólico óptimo puede prevenir o retardar la aparición de las complicaciones (24).

En razón del alto porcentaje de fallas primarias y secundarias a las sulfonilureas se justifica la búsqueda de nuevos esquemas de tratamiento con la finalidad de lograr un mejor control metabólico de los pacientes con DMNID y así prevenir o evitar la progresión de las complicaciones crónicas pues son causa de una alta morbilidad y mortalidad de pacientes con diabetes mellitus.

O B J E T I V O S

OBJETIVO GENERAL:

Comparar dos esquemas de tratamiento combinado: insulina nocturna mas fenformin vs insulina nocturna mas glibenclamida para determinar cual produce un mejor control metabólico y confrontarlos contra glibenclamida sola e insulina sola.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Comparar los efectos de los diferentes esquemas de tratamiento sobre el control glucémico (glucemia de ayuno y hemoglobina glucosilada).
2. Evaluar el efecto del tratamiento combinado sobre colesterol, triglicéridos, C-HDL y C-LDL.
3. Observar la evolución del peso e IMC de los pacientes.
4. Determinar cual esquema de tratamiento tiene menos efectos adversos en especial hipoglucemia.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

1. **PACIENTES.** Los pacientes participantes fueron captados de la consulta externa del servicio de endocrinología del hospital 20 de Noviembre y también de las unidades médicas familiares del ISSSTE ubicadas en el sur de la ciudad de México. Todos los pacientes cursaban con DMNID de acuerdo con los criterios de Grupo Nacional de Datos de Diabetes (25), estaban siendo tratados con hipoglucemiantes orales a dosis máximas ya sea solos o en forma de mezclas y presentaban descontrol glucémico. Sus datos clínicos se muestran en el cuadro 1.

En el presente estudio se incluyeron pacientes con las siguientes características:

1. Pacientes con DMNID tratados con dieta, ejercicio y dosis máximas de hipoglucemiantes orales que se encontraran en descontrol glucémico. Glucosa de ayuno de mas de 140 mg/dl.
2. Edad entre 45 y 70 años.

LOS CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Presencia de algún proceso infeccioso que explique el descontrol glucémico.
2. Presencia de nefropatía diabética con depuración de creatinina menor de 50 ml/minuto.

3. Pacientes tratados con fármacos que alteran el metabolismo de la glucosa:

- a) bloqueadores beta adrenérgicos.
- b) tiazidas.
- c) Glucocorticoides.

Con excepción de los pacientes en los que el tratamiento haya permanecido estable durante 8 semanas previas al estudio y continúe sin cambios durante el mismo.

4. Pacientes con peso corporal por abajo del peso ideal.

Todos los pacientes aceptaron participar en el estudio y el protocolo fue autorizado por la oficina de investigación del hospital 20 de Noviembre.

Se incluyeron 43 pacientes, 14 hombres y 29 mujeres, con edades entre 38 y 69 años, una edad media de 54.9 años con SD +/- 8 . La duración media de la diabetes fue de 12 años con SD +/- 6 y con límite de 6 meses a 32 años.

II. DISEÑO. El estudio clínico constó de dos fases; la primera, llamada de "estabilización" tuvo una duración de 4 a 6 semanas; la segunda, de 16 semanas fué la fase de estudio propiamente.

Al inicio de la primera fase se cambió el hipoglucemiante oral que los pacientes tomaban por glibenclamida, la cual fue indicada en su dosis máxima de 20 mg al día; se indicó que las tabletas fueran tomadas 30 minutos antes de cada alimento, se prescribió también una

dieta adecuada según las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) con 50 % de carbohidratos, 30 % de lípidos, 20 % de proteínas, menos de 300 mg de colesterol 35 gr de fibra soluble y 3 gr de sal. Además se indicó a todos los pacientes la práctica de ejercicio físico de acuerdo con sus condiciones generales. Durante el transcurso de esta primera fase se buscó intencionadamente la presencia de factores de descontrol glucémico; como son, infecciones de vías urinarias, respiratorias, vulvovaginales etc., que de encontrarse se trataron adecuadamente.

Al término de la primera fase los pacientes con glucosa sérica de ayuno menor de 140 mg/dl fueron excluidos, pues se consideró que tenían un control glucémico aceptable, los que tenían una glucosa sérica igual o mayor de 140 mg/dl pasaron a la segunda fase, al inicio de la cual fueron distribuidos al azar en alguno de los siguientes grupos:

1. GRUPO A: En el que recibieron 20 mg de glibenclamida al día dividida en 3 dosis; 5 mg antes del desayuno, 10 mg antes de la comida y 5 mg antes de la cena.
2. GRUPO B: En el que recibieron 100 mg de fenformín al día dividido en tres dosis; 25 mg antes del desayuno, 50 mg antes de la comida y, 25 mg antes de la cena. También se aplicaron insulina de acción intermedia al acostarse.
3. GRUPO C: En el que recibieron 20 mg de glibenclamida al día dividida en 3 dosis; 5 mg antes del desayuno, 10 mg antes

de la comida y, 5 mg antes de la cena. También se aplicaron insulina de acción intermedia al acostarse.

4. GRUPO D: En el que tomaron 4 capsulas de placebo al día; una antes del desayuno, 2 antes de la comida y, una antes de la cena. También se aplicaron insulina de acción intermedia al acostarse.

La dosis inicial de insulina nocturna utilizada fue de 0.15 a 0.20 unidades por kilo de peso, se indicó que fuera aplicada entre 10 y 11 de la noche por vía subcutánea.

Los pacientes durante la segunda fase fueron citados cada 4 semanas. Para cada visita se contó con los siguientes exámenes: glucosa sérica de ayuno, hemoglobina glucosilada, colesterol total, triglicéridos, C-HDL y se calculó también el colesterol LDL. Los resultados de éstos exámenes fueron evaluados en una consulta en la que además se practicó examen clínico de rutina y se hizo un registro del peso y presión arterial de los pacientes. También se interrogó sobre efectos adversos del tratamiento recibido y se reforzó la indicación dietaria, el ejercicio y el apego al tratamiento farmacológico.

A partir del inicio del tratamiento con insulina los pacientes se citaron cada 3 a 5 días para toma de glucosa capilar en ayuno (haemogluco test con lectura en reflolux). En base al resultado se aumentó la dosis de insulina nocturna en aproximadamente 1 unidad por cada 20 mg por día si el

resultado era mayor de 120. Al obtener una glucemia capilar entre 70 y 120 mg por dl se indicaba al paciente acudir hasta su cita mensual donde se ajustaba nuevamente la dosis en razón del resultado de la glucosa sérica de ayuno. Si su glucosa sérica era normal se citaba al mes siguiente y continuaba con la misma dosis de insulina nocturna; si presentaba una glucosa menor de 70 se procedía a disminuir la dosis de insulina y se citaba nuevamente en 3 a 5 días para toma de glucosa capilar y así confirmar la reversión de las cifras bajas de glucosa; si la glucemia era mayor de 120 se aumentaba la dosis de insulina y se citaba en 3 a 5 días para toma de glucosa capilar y nuevo ajuste de la dosis.

III. METODOS DE LABORATORIO. La glucosa se determinó por el método de glucosa oxidasa utilizando un equipo Astra 4 Beckman. La hemoglobina glucosilada se determinó por electroforesis utilizando un densitómetro Ciba Corning. El colesterol se determinó con el método enzimático CHOD-PAD utilizando un autoanalizador Synchron CXT Beckman; este mismo equipo se utilizó para la determinación de los triglicéridos por medio de un método enzimático. El colesterol HDL se determinó por precipitación con un analizador Beckman. El colesterol LDL se calculó usando la siguiente fórmula: $LDLc = COLT - (TGL/5 + C-HDL)$. Si la cifra de triglicéridos era mayor de 400 la fórmula no se aplicaba.

IV. METODOS ESTADISTICOS. El análisis de los datos se hizo con T de Student, ANOVA y Chi-cuadrada.

RESULTADOS

Las características basales de los pacientes se muestran en el cuadro 1 y 2. Diez pacientes se incluyeron en el grupo A, once en el grupo B, doce en el grupo C y diez en el grupo D, siendo en total 43 pacientes.

No se encontró diferencia significativa desde el punto de vista estadístico en los parámetros basales de los pacientes de los diferentes grupos, a excepción de la edad que es mayor en los pacientes del grupo control, y del nivel sérico de colesterol total que es mas alto en el grupo glibenclamida mas insulina nocturna (grupo C) ($p = 0.03$), en consecuencia también hay diferencia estadística en el C-LDL en este mismo grupo.

CONTROL GLUCEMICO. Los resultados de la glucosa sérica de ayuno y de la hemoglobina glucosilada se muestran en los cuadros 3 y 4 respectivamente. Con el tratamiento con glibenclamida mas insulina nocturna (grupo C) se lograron los descensos mas importantes en los niveles de glucemia de ayuno y en los de hemoglobina glucosilada. La glucosa mostró diferencia significativas al comparar los niveles basales con los de las visitas subsecuentes (semanas 4, 8, 12 y 16). la hemoglobina glucosilada mostró diferencia en la semana 8, 12, y 16. Con este esquema de tratamiento el mayor porcentaje de reducción de glucosa fué de 58 % y el menor de 46 %, éste

último valor se observó al final del estudio (semana 16). los valores precisos de P se muestran en los cuadros 3 y 4. Este tratamiento demostró también ser mejor que el tratamiento del grupo control en cuanto a niveles de glucosa ($P < 0.05$), pero no así en los valores de hemoglobina glucosilada en los cuales solo se presentó diferencia significativa contra su propio basal a partir de la semana 8, lo cual continuó en la 12 y 16. Se observa además que el grupo que recibió insulina nocturna sola presentó una evolución de la glucemia similar a la del grupo C partir de la semana 8 pero con porcentajes de reducción de glucosa menores. (cuadro 3). Con el tratamiento con fenformín mas insulina nocturna (grupo B) también se lograron niveles de glucosa significativamente mas bajos que los basales en las semanas 4,8 y 16 ($p < 0.05$), pero el porcentaje máximo de reducción de glucosa fue solo de 38 % y el mínimo de 20 % (cuadro 3); además, el tratamiento de este grupo solo demostró ser mejor que el control en las semanas 4 y 8 (figuras 1 y 2). En este grupo no se observaron descensos importantes de la hemoglobina glucosilada en ninguna de las visitas (cuadro 4, fig. 3 y 4, p NS). También con el tratamiento con insulina nocturna sola (grupo D) se lograron descensos significativos de la glucosa de ayuno en las semanas 8, 12 y 16 ($p < 0.05$), con porcentajes máximos de descenso de 41 % y mínimos de 26 % (cuadro 3). Solo en

la semana 16 los valores de glucosa fueron significativamente mas bajos comparados con los del grupo control (cuadro 3). En este grupo tampoco hubo descensos importantes de la hemoglobina glucosilada (cuadro 4).

COLESTEROL TOTAL. El comportamiento de los lípidos a lo largo del estudio fue errático pues realmente no se observo alguna tendencia especifica en ninguno de los grupos estudiados (cuadro 5). Es evidente en la figura 5 que en el grupo control los niveles de colesterol aumentaron a diferencia de los tres grupos problema en los que el colesterol disminuyó; sin embargo, los porcentajes de reducción fueron mínimos y solo alcanzo un valor con significado estadístico el colesterol del grupo B en la semana 4 contra su propio basal (fig. 6). Como ya se mencionó el promedio del colesterol basal del grupo C fue mayor al promedio de los demás grupos (cuadro 2) ($p < 0.05$) y esta diferencia se mantuvo a lo largo de todo el periodo de estudio (figura 6).

TRIGLICERIDOS. Los niveles de triglicéridos no siguieron algún patrón de evolución en los grupos, a excepción del C, en el que tendieron a disminuir progresivamente (figura 7); sin embargo, los descensos no fueron importantes siendo de 25 % al final del estudio (cuadro 5) y unicamente mostraron tener valor significativo estadístico contra su basal al final del periodo de estudio (fig. 8)

HDL. El valor de las lipoproteínas de alta densidad se elevó en el grupo C en las semanas 4 y 16 (fig. 10) alcanzando diferencia estadística significativa con respecto al basal ($p < 0.05$). Esto mismo ocurrió para el grupo D en la semana 8 y 12 y para el grupo A en la semana 12 (fig.10) Sin embargo estas elevaciones se alternan con descensos, y no se observa en ningún grupo un patrón consistente en el seguimiento de sus niveles (fig. 9).

COLESTEROL LDL. los porcentajes de cambio en los niveles de C-LDL se observan en el cuadro 5 y también en la figura 11 Los cambios en este parámetro son semejantes a los ocurridos en el colesterol total pues como es evidente en la fig. 11 no se observa algún patrón específico en su evolución.

PESO E INDICE DE MASA CORPORAL. Hubo un incremento del 7 % en el peso de los pacientes tratados con insulina nocturna mas glibenclamida (grupo C) al final del estudio (cuadro 7 y figura 12). Ya desde la primera cita, en la semana 4, se observó aumento de peso y éste fue progresivo a lo largo de todo el estudio. Al compararse con el peso inicial se encontraron aumentos significativos en la semana 4 ($p = 0.0004$), en la semana 8 ($p = 0.000007$), en la semana 12 ($p = 0.000004$) y en la semana 16 (0.000001) del grupo C contra su propio basal, pero no hubo diferencia significativa al compararse contra otros grupos (fig. 13).

En el grupo D también se encontró un aumento significativo con respecto al basal, solamente en la semana 16 ($p = 0.03$) (fig 12).

Los pacientes del grupo control practicamente se mantuvieron en el peso inicial al igual que los pacientes del grupo B; en estos, se observo una pequeña disminución de peso sin significado estadístico (figura 12 y 13).

Todos estos cambios de peso en los diferentes grupos obviamente se reflejaron en el índice de masa corporal. Por tanto, los incrementos mayores del IMC se observaron en el grupo C. Se observa además que el grupo tratado con insulina nocturna sola presentó diferencia significativa en la semana 16 contra su propio basal (fig. 14).

Cuando se analizaron los incrementos de peso del grupo C encontramos que tanto los pacientes que se controlaron, como aquellos que permanecieron en descontrol presentaron incrementos semejantes en sus pesos; el peso inicial de los pacientes tampoco se relaciono con el aumento de peso ya que todos los pacientes incrementaron su peso aun cuando 3 se encontraban en su peso ideal, 6 presentaban sobrepeso y 3 obesidad.

EFFECTOS ADVERSOS.

En general las hipoglucemias constituyeron el efecto adverso mas frecuente en los tres grupos problema.

Los pacientes que recibieron placebo mas insulina nocturna (grupo D) presentaron más hipoglucemias que los demás grupos, con una $p = 0.004$ cuando se comparo con el grupo B, y una $p = 0.08$ al compararse con el grupo C.

Los pacientes que recibieron ferformín refirieron síntomas de enfermedad ácido péptica, una paciente abandonó el tratamiento al presentar molestias gastrointestinales secundarias a la ingesta de fenformín por lo que fue excluida y otro paciente fue excluido porque presentó anorexia importante lo cual motivó perdida de 6 kg de peso. El síntoma mas frecuentemente referido por los pacientes de este grupo fue boca seca. No se presentó ningún caso de acidosis láctica. No se reportaron otros efectos advérsos.

DOSIS DE INSULINA.

Al finalizar el estudio los pacientes de los grupos B y C recibían en promedio 22 u de insulina NPH y los del grupo D 34 u (cuadro 7). El valor de p fue significativo al comparar las dosis de insulina del grupo D contra las dosis de los grupos B y C (0.007 y 0.02 respectivamente) en la semana 16 pero también en el resto de las visitas y la diferencia con el grupo B siempre fue mayor.

En el grupo B se requirieron en promedio 9 cambios en las dosis de la insulina, en los grupos C y D se hicieron 12 cambios en promedio. Generalmente estos cambios eran incrementos de dosis pero sobre todo en el grupo placebo se

hicieron ajustes a la baja. Las diferencias mencionadas en el número de visitas en las que se realizaron cambios de dosis no fueron estadísticamente significantes.

DISTRIBUCION DE PACIENTES DE ACUERDO AL CONTROL GLUCEMICO.

Como se muestra en el cuadro 6, se ubicó a los pacientes de acuerdo a los criterios de control de la Asociación Americana de Diabetes, tomando en cuenta los niveles iniciales y finales de glucosa: 1. control bueno (glucosa en ayuno entre 80 y 120) 2. control aceptable (glucemia en ayuno entre 120 y 140) 3. control regular (glucemia de ayuno entre 140 y 180) y, 4. mal control (glucemia de ayuno mayor de 180 mg /dl). En el grupo C nuevamente se observó que un mayor número de pacientes alcanzaron un buen control a pesar de que fué en éste grupo en donde se encontró un mayor número de pacientes en mal control al inicio del estudio.

El grupo B y D son semejantes en cuanto a la distribución de pacientes de acuerdo a su control final, ambos mostraron dos en un buen control y uno en control aceptable (cuadro 6). En el grupo A algunos pacientes mejoraron su control pero una mayoría permanecieron en mal control.

En la cuadro 7 se relaciona el porcentaje final de la glucosa sérica, el porcentaje de cambio en el peso y la dosis de insulina; se observa que las dosis más altas de

insulina (grupo D) no se relacionan ni con un mejor control, ni con el mayor aumento de peso, pues estas dos condiciones las presentó el grupo C, en el cual se observó el mayor aumento de peso y también el mejor control metabólico.

D I S C U S I O N

El tratamiento de la diabetes mellitus no insulino dependiente combinando insulina e hipoglucemiantes orales ha sido objeto de varias revisiones (1,16,26). Es complicado evaluar en forma global los resultados de los estudios realizados, pues sus diseños no siempre son comparables y a veces sus objetivos son distintos. Al revisar la literatura podemos encontrar algunos estudios que emplean este tipo de tratamiento aplicando insulina durante el día, otros la indican a las 22 ó 23 horas, unos emplean dosis bajas, otros dosis fijas y unos mas dosis variables hasta alcanzar un objetivo en el nivel de glucosa; en algunos se usan dosis máximas de hipoglucemiantes orales y en otros se fija la dosis en un nivel submaximo (27,28,29).

En nuestro estudio evaluamos los efectos que sobre el control metabólico tiene el añadir insulina a los pacientes tratados con dosis máximas de hipoglucemiantes orales y que continúan en descontrol; es decir que presentan falla secundaria. Empleamos 2 tipos diferentes de hipoglucemiantes orales pues comparamos un grupo tratado con sulfonilureas con otro tratado con metformín. Llama la atención que antes de nuestro estudio no se habían comparado sulfonilureas con biguanidas en tratamiento combinado con insulina nocturna.

En nuestro diseño, además del grupo control también con falla secundaria y tratado únicamente con dosis máximas de sulfonilureas, introdujimos un cuarto grupo que se trató con insulina nocturna sola, esta forma de tratamiento ya se ha empleado previamente (7) y nosotros además de probar su efectividad, lo podemos considerar como un segundo grupo control que nos sirvió para evaluar el efecto aditivo aportado por los hipoglucemiantes orales en el control metabólico de los pacientes tratados con insulina nocturna.

Como en estudios previos, demostramos que el tratamiento combinado es mejor que el tratamiento convencional, siendo superior la combinación de insulina con una sulfonilurea (glibenclamida). Aunque el tratamiento con insulina nocturna sola produjo disminución de los niveles de glucosa, no llegó a ser tan efectivo como la combinación aún cuando en el primero las dosis promedio de insulina utilizadas fueron mucho más altas y, en consecuencia, los episodios de hipoglucemias también fueron más frecuentes. Estos resultados son similares a los reportados previamente (15,30-35).

Los niveles de glucosa alcanzados al final de nuestro estudio se encuentran entre los más bajos reportados en la literatura y los de hemoglobina glucosilada son muy similares al promedio de los estudios (1,16). Cuando se comparan los porcentajes de reducción de estos mismos

parámetros , con los de la literatura mundial, también observamos que se encuentran entre los porcentajes de reducción mas altos (26').

Otros parámetros como el peso y los lípidos son analizados en pocos estudios (15,27,31-34). Al igual que en el presente trabajo, otros autores reportan que los lípidos no sufren variaciones importantes con el tratamiento combinado. Nosotros observamos una tendencia a la baja en los niveles de triglicéridos , coincidiendo con niveles mas altos de C-HDL en la semana 16, al usar glibenclamida con insulina.

El patrón de mejoría de todos los parámetros mencionados al combinar glibenclamida con insulina nocturna contrasta con el incremento de peso observado en este grupo, desde el inicio del tratamiento, y a lo largo del estudio.

El porcentaje de incremento de peso observado en el grupo que recibió glibenclamida mas insulina (7 %) es mayor que el reportado en otros trabajos (27,31-34). En general nuestros pacientes alcanzaron un mejor control glucémico y esto puede explicar un incremento mayor de peso. Es importante hacer notar que en el grupo B y en el C se utilizaron en promedio las mismas dosis de insulina, pero los del grupo B no aumentaron de peso; lo cual se explica en parte por el efecto del fenformín; también señalaremos que a pesar del incremento de peso en el grupo C, no hubo cambios desfavorables en el patrón de lípidos.

Como en el presente estudio no se hicieron determinaciones de péptido C e insulina es difícil especular acerca de la causa del incremento de peso. Lebovitz (26) afirma que el aumento de peso observado con el tratamiento combinado no es mas que el resultado de la mejoría en el control glucémico. Yki-Järvinen y Taskinen (27) demuestran que el tratamiento con insulina nocturna induce menos ganancia de peso y menor hiperinsulinemia que el tratamiento con insulina matutina o que el régimen de dos o múltiples dosis de insulina; el incremento de peso reportado por ellos fue solo de 1.4 % con dosis de insulina muy semejantes a las nuestras (22 u). Por las diferencias en los diseños de los estudios no podemos comparar los niveles de glucemia final pues ellos analizan glucemias capilares a lo largo del día y sus pacientes recibieron glipizida o glibenclamida solos o en combinación con metformín; todos estos factores pueden influir en la diferencia observada en la ganancia de peso.

En general, creemos que la ganancia de peso durante el tratamiento puede ser un signo de la efectividad de la combinación y no un efecto secundario.

En base a los resultados del peso en el grupo B y a los hallazgos reportados por Taskinen debemos considerar para futuros diseños el uso de mezclas de hipoglucemiantes orales con insulina nocturna.

Actualmente, existen suficientes evidencias para afirmar que la hiperglucemia es un factor determinante en la aparición y progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes; por tanto, creemos que cualquier acción que ayude a conseguir un control metabólico adecuado debe ser tomada en cuenta y analizada abiertamente para determinar a largo plazo los beneficios que puede otorgar a los pacientes.

CONCLUSIONES

1. El tratamiento combinado con insulina nocturna mas hipoglucemiantes orales y el tratamiento con insulina nocturna sola conducen a un mejor control glucémico comparados contra el grupo control.
2. El tratamiento con insulina nocturna mas glibenclamida mostró el mejor control metabólico en función de mejoría de los niveles de glucosa y hemoglobina glucosilada; ademas, también llevo a el mayor numero de pacientes a un buen control.
3. los pacientes que recibieron insulina nocturna mas glibenclamida mostraron el mayor aumento de peso, sin embargo también presentaron mejoría importante en los niveles de triglicéridos y C-HDL.
4. los esquemas con insulina nocturna mas fenformín y la insulina nocturna sola presentaron una mayor frecuencia de efectos advérsos.

CUADRO 1. CARACTERISTICAS CLINICAS
BASALES

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	MEDIA DEL TOTAL
NUMERO	10	11	12	10	43
EDAD	60.2 ± 5 *	53.5 ± 7	54.1 ± 7	51.3 ± 7	54.90 ± 8.17
SEXO (Q/d)	6/4	7/4	9/3	8/2	29/14
PESO	65.5 ± 9	63.6 ± 11	64.2 ± 8	65.8 ± 7	64.94 ± 9.10
IMC	27.7 ± 2	25.7 ± 3	27.9 ± 3	26.8 ± 4	27.13 ± 3.48
EVOLU CION	13.8 ± 6	10.6 ± 4	10.7 ± 6	13.4 ± 7	12.04 ± 6.40

VALORES PROMEDIO Y SD DE CADA PARAMETRO: * = p < 0.05 INTERGRUPO

CUADRO 2. DATOS DE LABORATORIO
BASALES

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D
GLUCOSA	215.4 ± 51	228 ± 51	261.2 ± 61	254.1 ± 80
HB A1c	11.0 ± 3	11.0 ± 3	11.7 ± 2	11.8 ± 2
COLES- TEROL	217 ± 39	212 ± 54	261 ± 50 *	229 ± 43
TRIGLI- CERIDOS	250.2 ± 214	198.1 ± 105	278.4 ± 170	292.8 ± 213
C-HDL	46.5 ± 12	37.8 ± 8	43.0 ± 9	38.5 ± 6
C-LDL	124 ± 20	134.8 ± 41	166.5 ± 4**	141.8 ± 42

VALORES PROMEDIO Y SD DE CADA PARAMETRO: * = p < 0.05 INTERGRUPO
** = P < 0.05 vs. CONTROL

CUADRO 3. REDUCCION DE GLUCOSA Y PORCENTAJE DE REDUCCION

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	P INTER-GRUPO
BASAL	215 ± 51	228 ± 51	261 ± 61	254 ± 80	NS
SEMANA 4	211 ± 70	140 ± 44	138 ± 32	186 ± 67	BvsA= 0.01
REDUCCION (%)	-1.8	-38	-58	-26	CvsA= 0.004
P INTRA-GRUPO	NS	0.004	0.00006	NS	CvsD= 0.03
SEMANA 8	212 ± 54	152 ± 66	139 ± 51	160 ± 66	BvsA= 0.03
REDUCCION (%)	-1.3	-33	-46	-36	CvsA= 0.004
P INTRA-GRUPO	NS	0.02	0.00008	0.002	
SEMANA 12	208 ± 66	182 ± 51	148 ± 37	155 ± 5	CvsA= 0.01
REDUCCION (%)	-3.2	-20	-50	-38	
P INTRA-GRUPO	NS	NS	0.003	0.01	
SEMANA 16	208 ± 74	154 ± 39	139 ± 52	148 ± 43	CvsA= 0.02
REDUCCION (%)	-3.2	-32	-46	-41	DvsA= 0.03
P INTRA-GRUPO	NS	0.002	0.0001	0.003	

CUADRO 4. HEMOGLOBINA
GLUCOSILADA

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D	P INTER-GRUPO
BASAL	11.1 \pm 3	11.1 \pm 3	11.7 \pm 2	11.8 \pm 2	NS
SEMANA 4	10.1 \pm 2	10.9 \pm 4	10.5 \pm 2	10.9 \pm 2	NS
% CAMBIO	-8	-0.46	-9	-7	
P INTRA-GRUPO	NS	NS	NS	NS	
SEMANA 8	10.5 \pm 3	9.4 \pm 1	9.6 \pm 2	11.8 \pm 3	NS
% CAMBIO	-4	-14	-17	0.25	
P INTRA-GRUPO	NS	NS	0.01	NS	
SEMANA 12	10.5 \pm 3	10.1 \pm 2	9.6 \pm 2	10.7 \pm 2	NS
% CAMBIO	-4	-7	-18	-9	
P INTRA-GRUPO	NS	NS	0.004	NS	
SEMANA 16	10.1 \pm 3	8.9 \pm 2	9.1 \pm 2	11.1 \pm 2	NS
% CAMBIO	-8	-18	-22	-6	
P INTRA-GRUPO	NS	NS	0.001	NS	

CUADRO 5. RESULTADO
DE LÍPIDOS

		GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D
C O L E S T E R O L	INICIAL	217 ± 39	212 ± 54	261 ± 50	229 ± 43
	FINAL	229 ± 41	196 ± 54	244 ± 24	209 ± 39
	Δ	+5	-7	-6	-8
T R I G L I C E R I D O S	INICIAL	250 ± 214	198 ± 105	278 ± 170	292 ± 213
	FINAL	148 ± 57	161 ± 128	206 ± 132 ***	192 ± 48
	Δ	-40	-18	-25	-34
C O L E S T E R O L	INICIAL	46 ± 12	37 ± 8	43 ± 9	38 ± 6
	FINAL	51 ± 9 **	43 ± 8 ***	49 ± 14 ***	40 ± 8
	Δ	+11	+14	+13	+4
	H D L				
C O L E S T E R O L	INICIAL	124 ± 20	134 ± 41	166 ± 41	141 ± 42
	FINAL	147 ± 41	120 ± 45	156 ± 26	130 ± 37
	Δ	+19	-10	-5	-7
	L D L				

*** = p < 0.05 INTRAGRUPPO

CUADRO 6. UBICACION DE LOS PACIENTES POR NIVELES DE CONTROL GLUCEMICO

	GRUPO A		GRUPO B		GRUPO C		GRUPO D	
CONTROL	I	F	I	F	I	F	I	F
BUENO	0	2	0	2	0	5	0	2
ACEPTABLE	0	1	0	1	0	2	0	1
REGULAR	2	0	3	4	1	3	2	6
MALO	8	7	8	2	11	2	8	1

I = INICIAL F = FINAL
 NOTA: EN B SE EXCLUYERON 2 Px
 AL FINAL PUES CUMPLIAN
 CRITERIOS DE EXCLUSION

CUADRO 7. RELACION ENTRE DOSIS DE INSULINA, GLUCEMIA Y PESO

	GRUPO A	GRUPO B	GRUPO C	GRUPO D
GLUC FINAL & REDUCCION	208 ± 74 -3	154 ± 39 -32	139 ± 52 -46	148 ± 43 -41
PESO FINAL & CAMBIO	66 ± 9 +1	63 ± 11 -0.31	69 ± 8 +7	68 ± 7 +4
DOSIS FINAL INSULINA	- -	22 ± 7	22 ± 12	34 ± 10

GLUCOSA SERICA

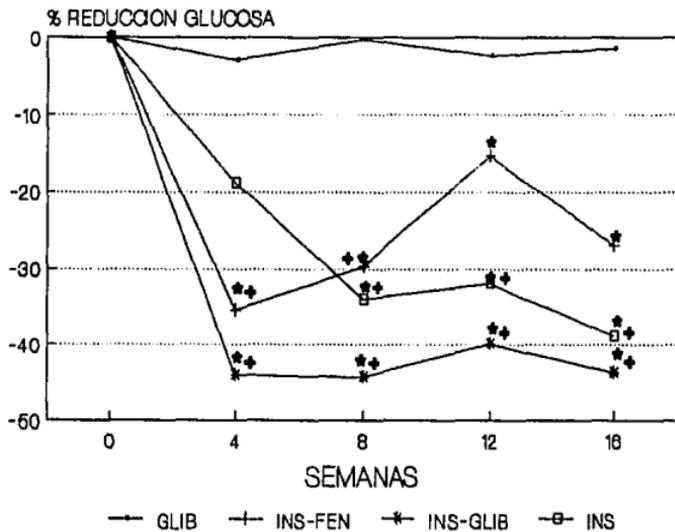


Figura 1: ** $p < 0.05$ intragrupo.
+ $p < 0.05$ vs control.

GLUCOSA SERICA

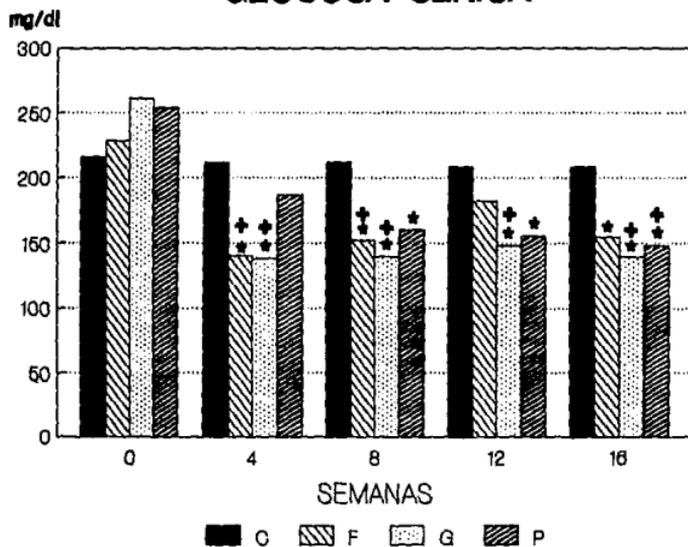


Figura 2. Glucosa serica.

* - $p < 0.05$ intragrupo.

+ - $p < 0.05$ contra control.

HEMOGLOBINA GLUCADA

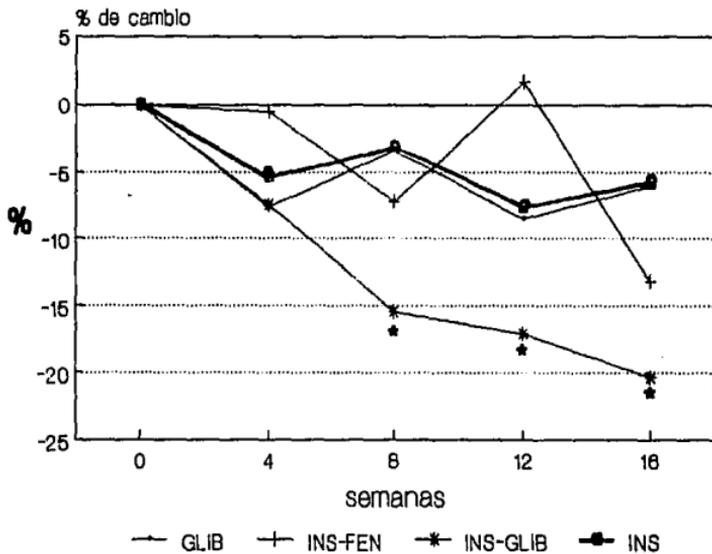


Figure 3: **p<0.05 Intragrupo.

HEMOGLOBINA GLUCADA

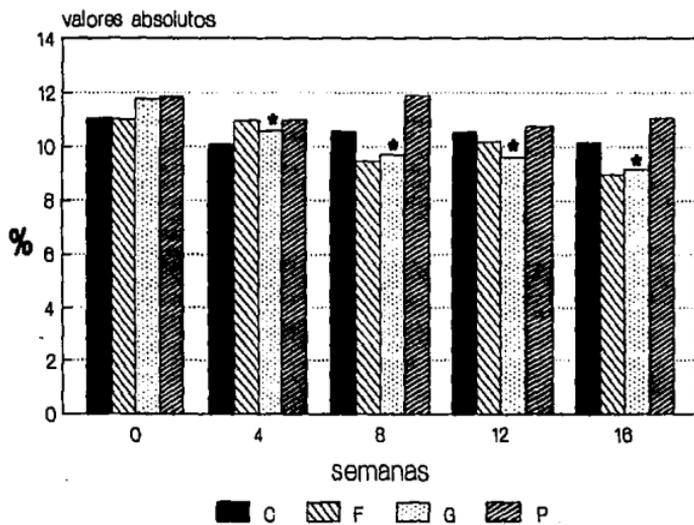


Figura 4: Niveles de Hb A1c.
* * $p < 0.05$ contra basal.

COLESTEROL TOTAL

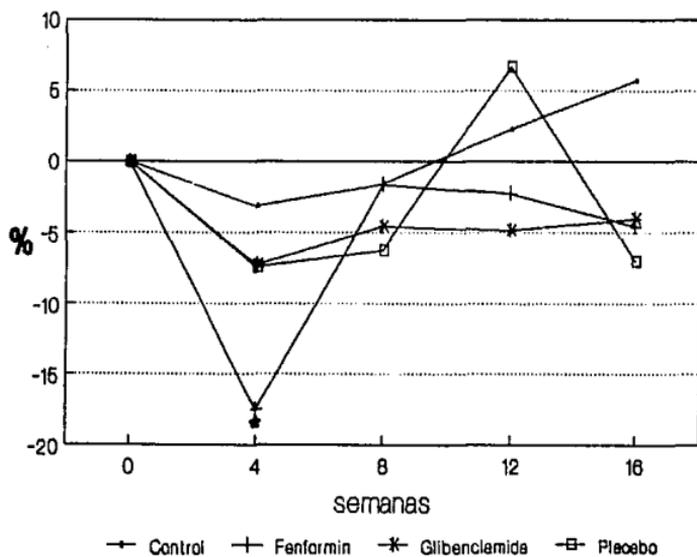


Figure 5: **p<0.05 intragrupo.

COLESTEROL TOTAL

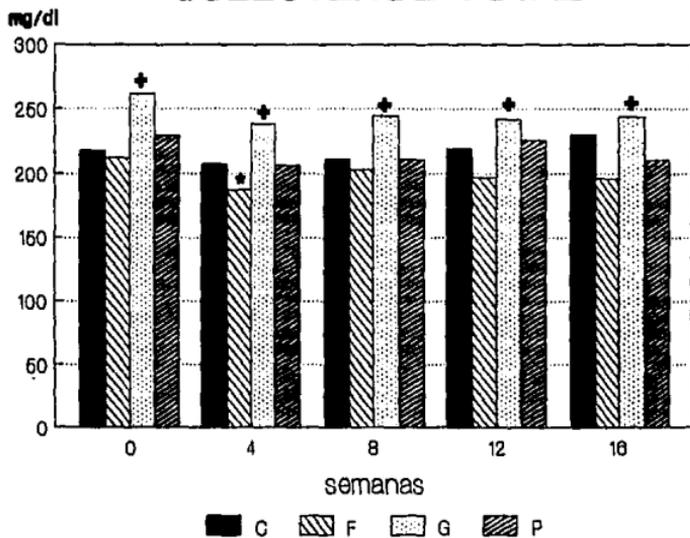


Figura 8. Colesterol serico.

* - $p < 0.05$ contra basal.

+ - $p < 0.05$ intergrupo.

TRIGLICERIDOS

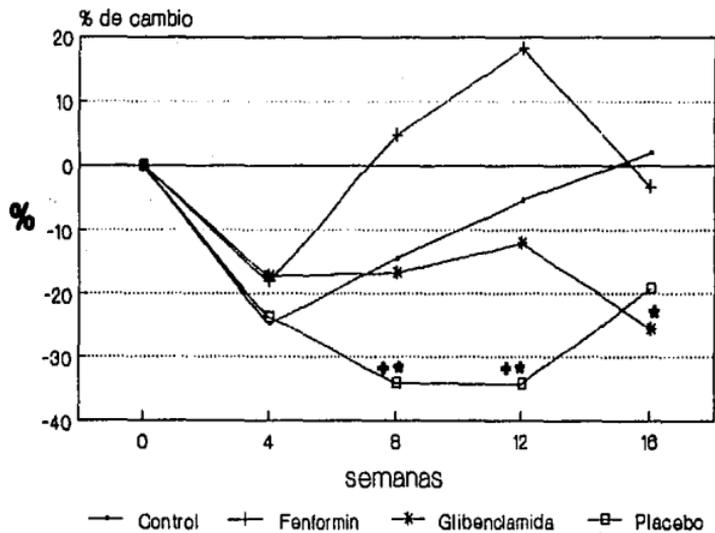


Figura 7: **p<0.05 intragrupo.
+**p<0.05 vs fenformin.

TRIGLICERIDOS

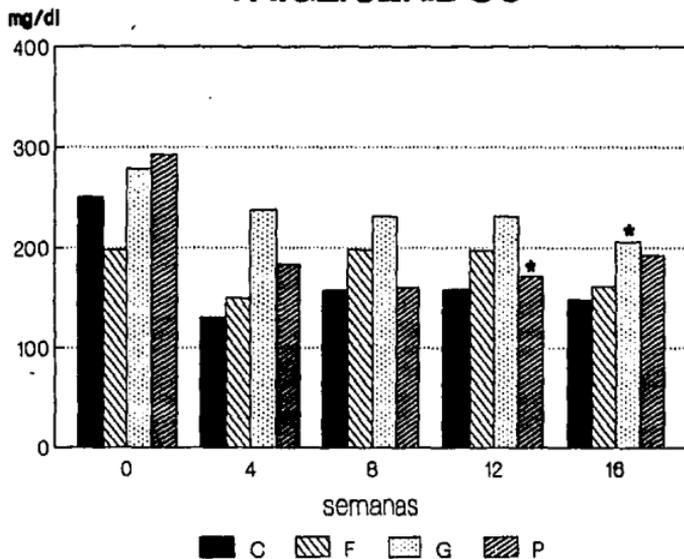


Figure 8: Niveles de trigliceridos.

* * p<0.05 contra basal.

COLESTEROL DE HDL

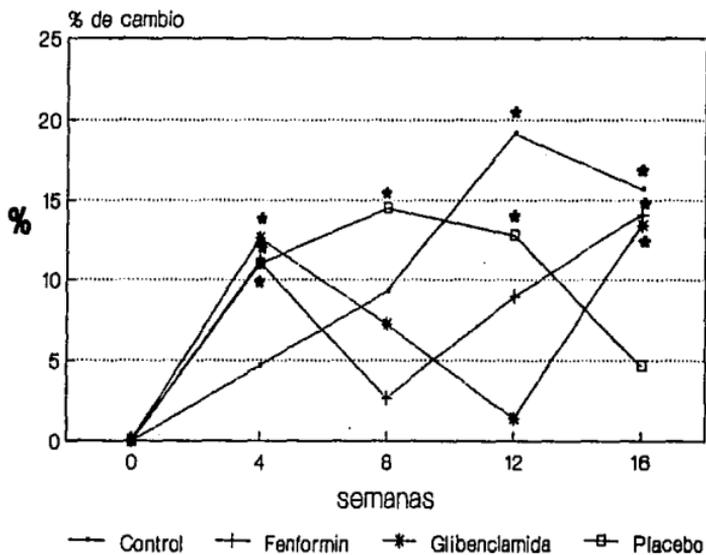
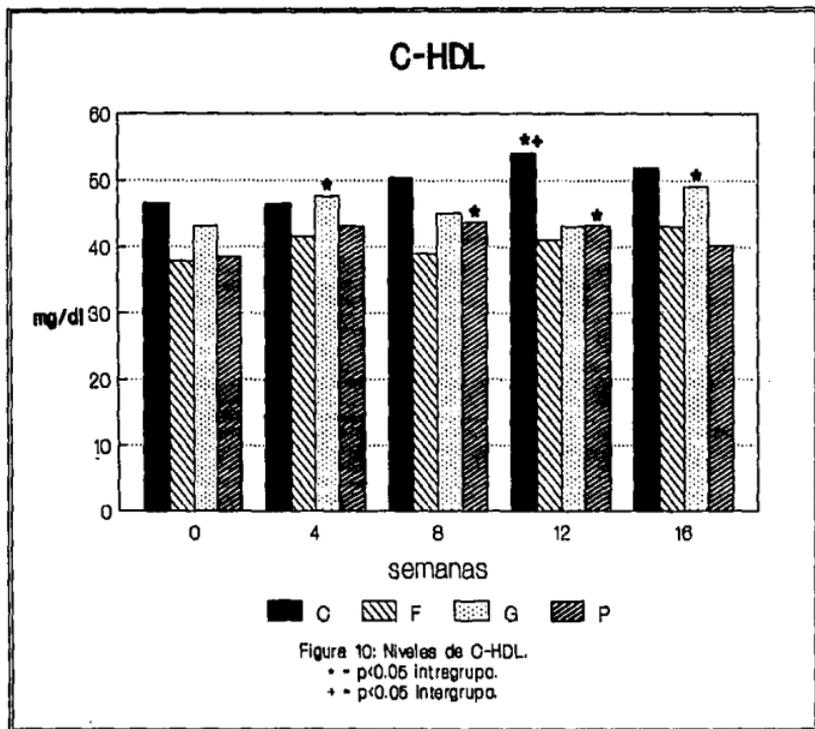


Figure 9: **p<0.05 Intragrupo.



C-LDL

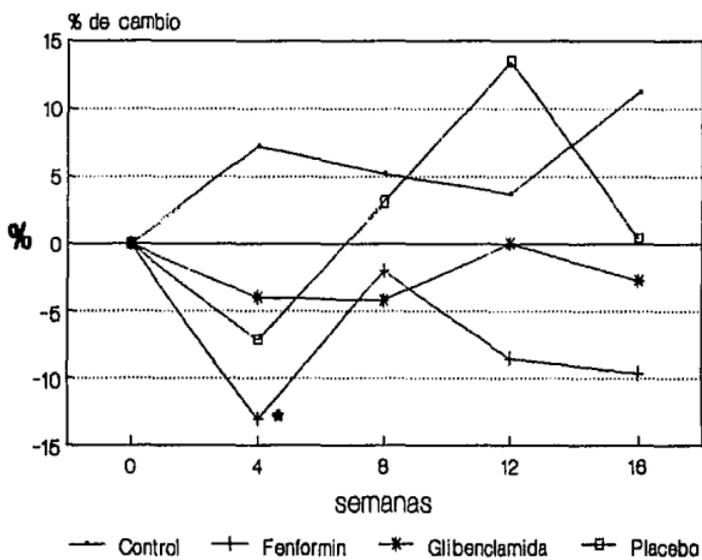


Figura 11: **p<0.05 Intragrupo

PESO

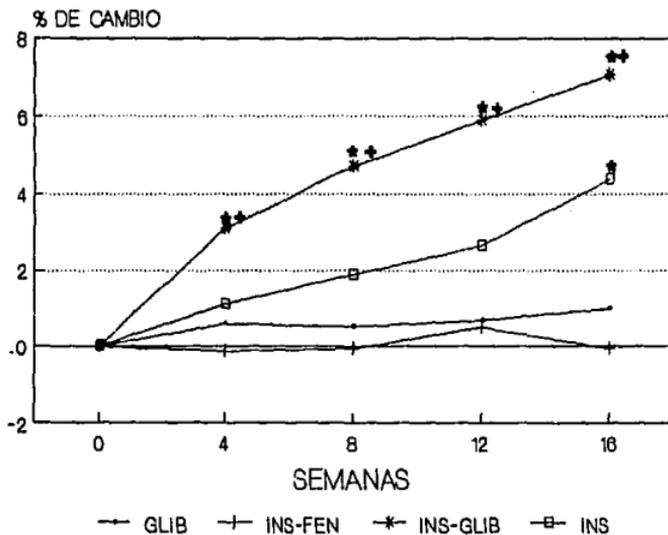
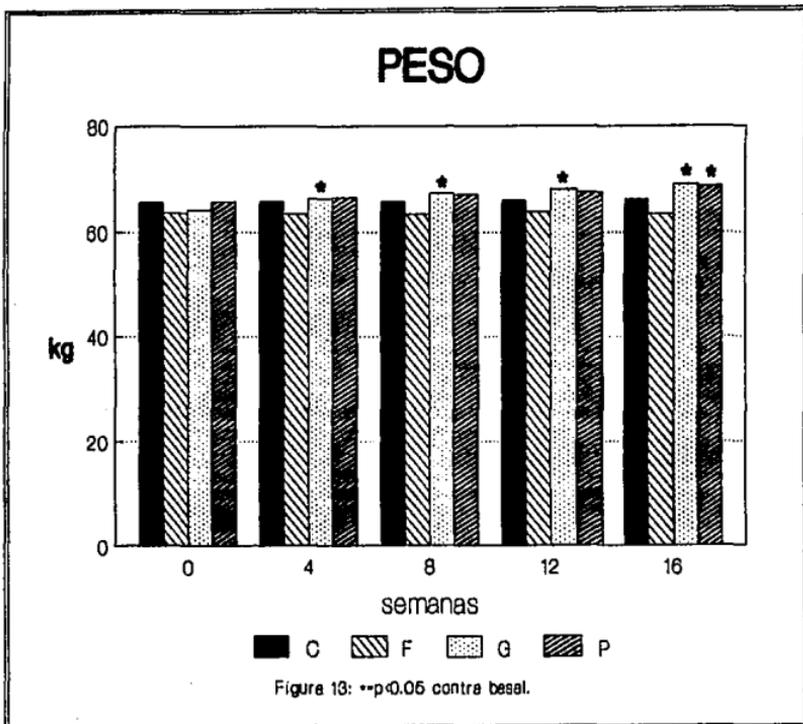


Figura 12: **p<0.05 intragrupo.
+*p<0.05 intergrupo.



IMC

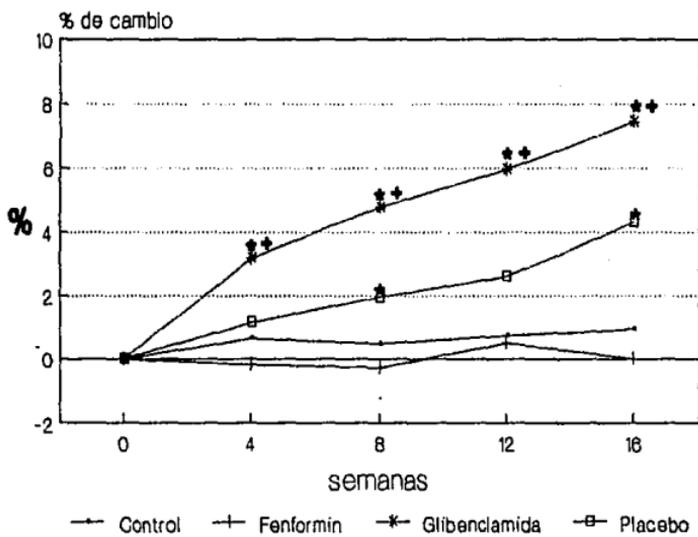


Figura 14: ** $p < 0.05$ intragrupo.

* $p < 0.05$ intergrupo.

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

1. Anne P, Mayer D. Insulin plus and sulfonylurea agent for treating type 2 diabetes. *Annals of internal medicine* 1991 July 115(1):45-53.
2. Miller J, Salman K, Shulman L, Rose L. Bedtime insulin added to daytime sulfonylureas improves glycemic control in uncontrolled type II diabetes. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1993 March 53 (3):380-4.
3. Guyton A C. *Tratado de fisiologia medica*. 8ava ed. Mississippi; Saunders, 1992.
4. Lebovitz A, DeFronzo R, Genuth S, Kreisberg R, Pfeifer M, Tamborlane J. *Therapy for diabetes mellitus and related Disorders*. 1a. ed. Virginia; American Diabetes Association, 1991.
5. Proietto j. Opciones para el tratamiento de la diabetes tipo II. *The endocrinologist* 1992.
6. Guthrie R. New Approaches to improve diabetes control. *Practical Therapeutic* 1991 febrero 43(2).
7. Genuth S. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America Diabetes mellitus: Perspectives on Therapy*. 1a. ed Philadelphia; Saunders, 1992.
8. Lazarus s, volk w. Physiological basis of the efectiveness of combined insulin-tolbutamida. *Ann NY Acad Sci* 1959; 82:590-602.

9. Genuth S. Insulin use in NIDDM. Diabetes care 1990 December 13(12):1240-64.
10. Moller D, Flier J. Resistencia a la insulina: Mecanismos, sindromes e implicaciones. The New England Journal of Medicine 1991 Sept 325(13).
11. Bailey T, Mezitis N. Combination Therapy With insulin and Sulfonylureas for Typo II Diabetes. Diabetes Care 1990 June 13(6):687-95.
12. Fajans S, Brown M. Administration of Sulfonylureas can increase glucose-induced insulin secretion for decades in patients with Maturity-onset diabetes of the Young. Diabetes Care 1993 September 16(9):1254-61.
13. Gerich J. Oral Hypoglycemic agents. The New England Journal of Medicine 1989 November 321(18):1231-41.
14. Prato S. Rationale for the association of sulfonylureas and insulin. The american Journal of Medicine 1991; suppl 6A 90:77S-82S.
15. Osei K,O'Dorisio T, Falko J. Concomitant insulin and Sulfonylurea Therapy in Patients with type II Diabetes. The American Journal of medicine 1984 December 77:1002-09.
16. Pugh J, Wagner M, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg S. Is Combination Sulfonylurea and insulin Therapy useful in NIDDM Patients.
17. American Diabetes Association. 1990-1991 Clinical Practice Recommendations. Diabetes care; suplement 2 14:7-9.

- Screening for diabetes. Diabetes Care 1991; suppl 2 14:7-9.
18. Unger RH, foster DW. Williams textbook of endocrinology. 8th ed. Philadelphia: Saunders, 1992.
 19. Manuel J, Quibrera R. Ovalle F, Vargas L, Gonzalez C, Posadas C. Diabetes al dia 1993 1:53-62.
 20. American Diabetes association. 1992-1993. Clinical Practice Recommendations. Screening for diabetes. Diabetes care 1993; supplement 2 16:7-9.
 21. Rifkin H, Porte D. Diabetes mellitus Theory and Practice. 8th ed. New York; Elsevier, 1990.
 22. Rull J, Zorrilla E, Jadzinsky M, Santiago J. Diabetes mellitus complicaciones cronicas. 1a ed. México: Interamericana, 1992.
 23. Bantle J, Bays H, Boulton A, Dunn F, Ferner R, Gabbe S. Clinicas medicas de norteamerica diabetes sacarina. 1a ed. Interamericana, 1988.
 24. The Diabetes Control and complications trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the develoment and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The new England Journal of Medicine 1993 September 329(14):977-86.
 25. Harris M, Cahill G, members of NIH Diabetes Data Group Work-shop: Diabetes 1979 December; 28:1039-1057.
 26. Lebovitz H, Pasmatier M. Combination Insulin-Sulfonilurea therapy. Diabetes Care 1990 June 13(6):667-75.

27. Yki-Järvinen H, Kauppila M, Kjansuu E, Lahti J, Marjanen T, Niskanen L, et al. Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes Mellitus. N Engl J Med 1992 November 327(20):1426-33.

28. Trischitta v, Italia S, Borzi V, Tribulato A, Mazzarino S, Squatrito S, et al. Low- dose bedtime NPH insulin in treatment of secondary failure to glyburide. Diabetes care 1989 September 12(8):582-85.

29. Sane T, Helve E, Yki-Järvinen H, Tasquinen M-R. One-year response to evening insulin therapy in non-insulin-dependent diabetes. J intern Med 1992; 231:253-260.

30. Taskinen M-R, Sane T, Karonen S-L, Nikkila A, Yki-Järvinen H. Bedtime insulin for supression of overnight free-fatty acid, blood glucose, and glucose produccion in NIDDM. Diabetes 1989 May 38:580-88.

31. Soneru I, Agrawal L, Murphy J, Lawrence A-M, Abraira C. Comparison of morning or bedtime insulin with and without glyburide in secondary sulfonylurea failure. Diabetes care 1993 June 16(6):896-901.

32. 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 1989 October 12(9):623-29.

33. Groop L, Windén E, Ekstrand A, Saloranta C, Franssila-Kallunkin A, Schalin-Jääntti C, et al. Morning or bedtime NPH

insulin combined with sulfonylurea in treatment of NIDDM.
Diabetes care 1992 July 15(7):831-34.

34. Lewitt M, Yu V, Rennie G, Carter J, Marel G, Yue D, et al. Effects of combined insulin-sulfonylurea therapy in type II patients. Diabetes care 1989 June 12(6):379-83.

35. Schade D, Mitchell W, Griego G. Addition of sulfonylurea to insulin treatment in poorly controlled type II diabetes. JAMA 1987 May 257(18):2441-45.