

11227



SECRETARÍA DE EDUCACIÓN PÚBLICA
SECRETARÍA DE SALUD PÚBLICA
SECRETARÍA DE ECONOMÍA
SECRETARÍA DE MEDICINA Y PROTECCIÓN SOCIAL

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL
"DR. FERNANDO QUIROZ GUTIERREZ"
I. S. S. S. T. E.

18

**"Eficacia de la terapia combinada de;
Glibenclamida-Insulina NPH para el
control metabólico de pacientes
con Diabetes Mellitus
No Insulino Dependiente"**

296:52

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N
M E D I C I N A I N T E R N A
P R E S E N T A:
DRA. NORMA EDITH CORTAZ RAZO

ASESOR: DR. HECTOR ARREOLA MUCINO



ISSSTE

MEXICO, D. F.

OCTUBRE 1998

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



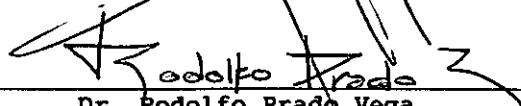
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso


DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

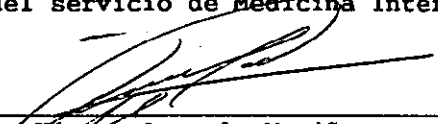
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



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


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


Dr. Sergio Váldez Rojas.
Jefe del servicio de Medicina Interna.


Dr. Héctor Arreola Muciño.
Profesor titular del curso de Medicina Interna.
y Asesor de tesis.


Dra. Norma Edith Cortez Razo.
Autor de tesis.


I. S. C. S. Y. D.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
H.G. DR. FERNANDO QUIROZ GAL.

APR. 15 1969

COORDINACION DE
INVESTIGACION

CONTENIDO

1.TÍTULO

2.RESUMEN

3.INTRODUCCIÓN

4.MATERIAL Y MÉTODOS

5.RESULTADOS

6.GRÁFICAS

7.DISCUSIÓN

8.BIBLIOGRAFÍA

TÍTULO: Eficacia de la terapia combinada de gliclazida + insulina NPH para el control metabólico de pacientes con Diabetes Mellitus No Insulinodependientes.

RESUMEN:

Antecedentes: La Diabetes Mellitus (DM) continúa siendo una causa muy importante de morbilidad y mortalidad. El propósito de la terapia antidiabética es alcanzar la normoglucemia y de esta forma evitar las complicaciones tardías. Se han establecido diferentes estrategias terapéuticas, las cuales incluyen a la dieta, ejercicio físico, y medicamentos, como sulfonilureas, biguanidas, insulina, inhibidores de las α -glucosidasas. La terapia combinada sulfoniurea - insulina, se ha considerado como una opción terapéutica adecuada para aquellos pacientes que reciben dosis máxima de hipoglucemiante oral y no se logra un control metabólico adecuado.

Objetivo: Evaluar la eficacia de la combinación glibenclamida - insulina NPH en el índice de control metabólico en pacientes portadores de Diabetes Mellitus No Insulinodependiente.

Material y Métodos: Estudio clínico abierto, prolectivo, longitudinal, de grupo único. Los criterios de inclusión fueron a) pacientes de ambos sexos portadores de Diabetes Mellitus no Insulinodependiente con un tiempo de diagnóstico ≥ 8 años, b) edad ≥ 40 y ≤ 70 años, c) glucosa sérica en ayuno ≥ 140 y ≤ 350 mg/dl, d) depuración de creatinina en orina de 24 hrs. ≥ 50 ml/min, e) hemoglobina glucosilada (Hb_{A1c}) $\geq 6\%$, f) tratamiento con sulfonilureas y dieta por un periodo mínimo de 3 meses previo al ingreso al estudio, g) otorguen el consentimiento informado por escrito. Se les administro glibenclamida 10 mg previo al desayuno y 10 mg previos a la comida, más insulina NPH 6 UI a las 20:00 hrs, las dosis subsecuentes de insulina se incrementaron de acuerdo al nivel de glucosa sérica en ayuno. Se les realizó una historia clínica y exploración física completa, y determino glucemia en ayunas al ingreso, a las 2 semanas y cada mes durante un periodo de 6 meses; hemoglobina glucosilada al ingreso y a los 6 meses, colesterol total y triglicéridos al ingreso y a los 6 meses. Se calculó frecuencia y medidas de tendencia central y dispersión de todas las variables, y las variables cuantitativas se analizaron mediante la prueba de T de Student, y las categóricas mediante prueba de Wilcoxon. La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$.

Resultados: Los niveles de glucosa sérica al ingreso fue de 243.3 ± 52.4 y a los 6 meses de 118.7 ± 8.8 mg/dl ($p = 0.0005$), la hemoglobina glucosilada de ingreso 8.23 ± 1.06 al termino del estudio de $6.06 \pm 0.05\%$ ($p = 0.0005$). Los niveles de lípidos también demostraron un descenso estadísticamente significativo. El índice de control metabólico al ingreso fue 19 pacientes "malo" y 1 paciente "regular", al termino del periodo de estudio 11 paciente "bueno" y 9 pacientes "aceptable" ($p = 0.001$).

Conclusiones: Los resultados de nuestro estudio demuestran la utilidad de la combinación de glibenclamida - insulina NPH en el control metabólico de pacientes portadores de DMNID con descontrol metabólico pese a dosis máximas de glibenclamida.

Palabras clave: Terapia combinada, Diabetes Mellitus no Insulinodependiente, Índice de Control Metabólico.

SUMMARY:

Antecedents: The non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM) is a very important cause of morbimortality in human. The therapy proposes is reach the normoglycemia and in this way avoid the later complications. They have settled down several therapeutic strategies, they include to the diet, physical exercise, and medications, as sulfonylurea, biguanides, insulin, and α -glucosidase inhibitors. The combination therapy sulfonylurea- insulin, have been considered like a therapeutic option adequate for the patient that receive maximal dose of hypoglycaemic drug and are not achieved a adequate metabolic control.

Objective: Evaluate the clinical efficacy of the glibenclamide- insulin NPH combination therapy in the metabolic control index in the non-insulin dependent diabetic patient.

Material and Methods: Clinical open study, prolective, longitudinal, of only group. The inclusion criteria were a) Non-insulin dependent diabetes mellitus patient of both sexes, with a diagnosis time ≥ 8 years, b) age between ≥ 40 and ≤ 70 years, c) glycaemia in fast between ≥ 140 and ≤ 350 mg./dl, d) creatinine clearance ≥ 50 ml/min., e) haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) levels $\geq 6\%$, f) patient with sulfonylurea and diet therapy for a minimal period of 3 months, g) grant the informed consent. Patients received glibenclamide 10 mg previous to the breakfast and 10 mg previous to the eat, more insulin NPH 6 UI at 20:00 hrs, the subsequent dose of insulin increase with regard a glycaemia in fast levels. Carries out them patient a complete clinical history and physical examination, assessment glycaemia in fast to the admission, at 2 weeks and every month during a period of six months, haemoglobin A_{1c} to the admission and at 6 months, total cholesterol and triglycerides to the admission and at 6 months. Frequency was calculated and measured of central tendency and dispersion of all the variables, and the quantitative variables were analyzed by means T Student test and the categorical variable by means Wilcoxon test. The significance statistical settled down with a $p < 0.05$ value.

Results: The levels of glycaemia in fast to the admission was from 243.3 ± 52.4 and at 6 months of 118.7 ± 8.8 mg/dl ($p = 0.0005$), the haemoglobin A_{1c} levels of admission was 8.23 ± 1.06 to the finishes of study of the study of $6.06 \pm 0.05\%$ ($p = 0.0005$). The levels of lipids also demonstrated a significant decrease. The metabolic control index to the admission was in 19 patient "wrong" and 1 patient "regulate", and to the finish 11 patient "good" and 9 patient "acceptable" at the end of study ($p = 0.001$).

Conclusions: The results of our study demonstrate the utility of the combination of glibenclamide - insulin NPH insulin in the metabolic control of the non-insulin-dependent patient with chronic uncontrolled in spite of maximal dose of glibenclamide.

Keywords: Combination therapy, Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus, Metabolic Control Index.

INTRODUCCIÓN:

La Diabetes Mellitus No Insulinodependiente (DMNID), es una enfermedad caracterizada por la presencia de hiperglucemia, resultante de un defecto en la secreción de insulina o de su acción sobre las células blanco ^{3,11}. Con una alta incidencia y prevalencia en nuestro país, además de una gran repercusión económica debido a su alta morbilidad y mortalidad, por sus complicaciones ^{12,13}.

El propósito de la terapia antidiabética es alcanzar la normoglucemia y reducir las complicaciones tardías de esta ⁵.

No hay duda que la dieta y el ejercicio siguen siendo la piedra angular para el tratamiento de la Diabetes Mellitus no Insulinodependiente (DMNID) ⁵. Sin embargo, estas medidas frecuentemente no son suficientes para lograr las metas terapéuticas a largo plazo, y por tanto es necesario el empleo de fármacos en pacientes con DMNID que ya no pueden ser controlados através de la sola modificación en su estilo de vida ⁴.

Las sulfonilureas, han sido recomendadas desde los años 50's, para el tratamiento de la DMNID. Sin embargo solo son eficaces en el 70 a 75% de los casos.

Todas las sulfonilureas inhiben directamente el flujo del potasio de las células pancreáticas in vitro. La glibenclamida tiene una vida media de 3-3 horas, con un tiempo de eliminación de 10 horas, su metabolismo es hepático, su dosis máxima recomendada es de 20 mg/día ^{15,16}. El tratamiento de la DMNID se asocia con múltiples problemas ⁶, que incluyen hipoglucemia, falla terapéutica y posibles efectos cardiovasculares ^{1,12,13} debido a mal empleo de las mismas.

La insulina tiene como efecto la utilización periférica de glucosa (glucólisis aeróbica). Síntesis de glucógeno (glucogénesis), síntesis de proteínas (proteinogénesis) y de triglicéridos (lipogénesis): Transporte de potasio al interior de la células, además inhibe la glucogenolisis, lipólisis, catabolismo proteico y la cetogénesis ².

Ante la presencia de falla terapéutica pese a dosis máximas de glibenclamida se ha diseñado protocolos de tratamiento combinado con insulina NPH en dosis única nocturna ⁷, con el propósito de lograr un mejor control metabólico del paciente y disminuir la presencia de complicaciones agudas y retardar la presencia de las complicaciones crónicas, ya que se ha observado en estudios previos que el tratamiento con insulina se asocia con un menor efecto aterogénico de las lipoproteínas ^{1,14}. La terapia combinada con glibenclamida - insulina NPH se debe individualizar de acuerdo a cada paciente, para evitar efectos secundarios, además estos medicamentos pueden suspenderse en forma temporal en caso de ser necesario sin complicaciones, siempre que se emplee alternativamente otro tratamiento.

Por lo que diseñamos el presente estudio, con el objetivo general de evaluar el efecto del tratamiento combinado glibenclamida - insulina NPH sobre el Índice de Control Metabólico en pacientes portadores de DMNID con falla terapéutica a dosis máximas de glibenclamida. El objetivo específico fue evaluar la eficacia del tratamiento combinado sobre las concentraciones séricas de glucosa en ayuno, y en los niveles de hemoglobina glucosilada (Hb_{A1c}), triglicéridos, colesterol total durante un periodo de estudio de seis meses.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se trata de un estudio clínico abierto, prolectivo, longitudinal, de grupo único. Se seleccionaron pacientes diabéticos no insulino dependientes con falla terapéutica a dosis máxima de glibenclamida, los cuales pertenecen al club de diabéticos del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez del ISSSTE. Los criterios de inclusión fueron pacientes a) pacientes de ambos sexos portadores de Diabetes Mellitus no Insulino dependiente con un tiempo de diagnóstico ≥ 8 años, b) edad ≥ 40 y ≤ 70 años, c) glucosa sérica en ayuno ≥ 140 y ≤ 350 mg/dl, d) depuración de creatinina en orina de 24 hrs. ≥ 50 ml/min, e) hemoglobina glucosilada (Hb_{A1c}) $\geq 6\%$, f) tratamiento con sulfonilureas y dieta por un periodo mínimo de 3 meses previo al ingreso al estudio, g) otorguen el consentimiento informado por escrito.

A todos los pacientes se les prescribió una dieta acorde a sus requerimientos calóricos, todos continuaron con ejercicio programado, y se indico glibenclamida 20 mg/día, fraccionada 10 mg previo al desayuno y 10 mg previo a la comida, además de insulina NPH 6 U.I. S.C. dosis nocturna (20:00 hrs), las dosis de insulina subsecuentes se ajustaron de acuerdo a los niveles de glucemia en ayunas.

A su ingreso se les realizo historia clínica y exploración física completa, las principales mediciones fueron : edad, sexo, glucemia venosa en ayunas al ingreso y alas 2 semanas, y posteriormente cada mes durante 6 meses; niveles de hemoglobina glucosilada, triglicéridos y colesterol total al ingreso y al final del periodo de estudio. Se realizó seguimiento por 6 meses.

Análisis estadístico: Univariado: medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a la unidad de medición de cada variable, frecuencias. Bivariado: prueba de T de Student para verificar diferencia entre grupos de tratamiento, para variables categóricas prueba de Wilcoxon. Mediante paquete software estadístico SPSS 5.01.

RESULTADOS:

En el periodo comprendido de septiembre de 1997 a febrero de 1998, ingresaron al estudio 23 pacientes, de los cuales se excluyeron tres por la presencia de hipoglucemia, estos pacientes lograron control metabólico adecuado solo con apego a la dieta e hipoglucemiante. Las características demográficas de los 20 pacientes restantes se expresan en el cuadro 1.

Los niveles de glucemia venosa al ingreso fueron 243.3 ± 52.8 mg/dl (rango 180 a 326 mg/dl), los de HbA_{1c} fue de 8.23 ± 0.57 % (rango 6.4 a 10.1 %), los de triglicéridos de 151.3 ± 51.2 mg/dl (rango 96 a 320 mg/dl), y los del colesterol total fueron de 207 ± 41.3 mg/dl (rango 116 a 301 mg/dl) (Cuadro 1).

Los niveles de glucemia en ayuno tuvieron el siguiente comportamiento durante el periodo de estudio, a la semana 2 fueron de 201.9 ± 56.7 mg/dl, con diferencia estadística con respecto al nivel basal ($p=0.005$); el control al mes 1 de tratamiento combinado fueron de 182.1 ± 46 mg/dl, también con diferencia estadística significativa ($p=0.005$); durante el mes 2 mes de tratamiento de 158.6 ± 35.3 mg/dl, persistiendo la diferencia estadística ($p=0.005$), a los 3 meses de tratamiento fueron de 127.9 ± 12 mg/dl, continuando la diferencia estadística ($p=0.0005$); a los 4 meses de tratamiento fueron de 135.6 ± 24.4 mg/dl, con diferencia estadística ($p=0.0005$); a los 5 meses de tratamiento el nivel de glucemia fue de 121.9 ± 13.2 mg/dl, ($p=0.0005$); y a los 6 meses de tratamiento 118.7 ± 8.8 mg/dl, nuevamente con diferencia estadística significativa ($p=0.0005$) (Gráfico 1).

El porcentaje de descenso de los niveles de glucemia con respecto a la basal durante el periodo de tratamiento fueron los siguientes: en la semana 2 16.9 % (41.35 mg/dl), en el mes 1 25.13 % (61.15 mg/dl), en el segundo mes de tratamiento 34.79 % (84.65 mg/dl), en el mes 3 de 47.43 % (115.4 mg/dl), en el mes 4 de tratamiento 44.26 % (107.7 mg/dl), durante el 5o. mes de tratamiento de 49.89 % (121.4 mg/dl), y al sexto mes de tratamiento 51.21 % (124.6 mg/dl) (Gráfico 2).

Los niveles de hemoglobina glucosilada ingreso 8.23 y al final del periodo de estudio 6.06 % ($p=0.005$) (Gráfico 3). El comportamiento de los lípidos fue: triglicéridos de ingreso 151.3 mg/dl vs 129.7 mg/dl al final del periodo de estudio ($p=0.05$), mientras que el colesterol total al ingreso fue 207 mg/dl vs 189 mg/dl al termino del tratamiento ($p=0.05$) (Gráfico 4).

En relación al peso del paciente el comportamiento fue el siguiente ingreso 70.8 kg y al termino 70.4 kg ($p>0.05$).

El Índice de Control Metabólico fue al ingreso en 19 pacientes (95%) "malo", en 1 paciente (5%) "regular", mientras que al termino del estudio en 11 pacientes (55%) "bueno", y en 9 pacientes (45%) "aceptable" ($p=0.001$) (Gráfico 5).

La dosis máxima requerida de insulina fue en promedio 12 UI.

Cuadro 1. Características clínicas básicas.

Parámetro	
Edad (años)*	48.8 \pm 6.19
Genero	F 11 (55 %) M 9 (45 %)
Glucemia en ayuno	243.3 \pm 52.48 mg/dl
HbA _{1c}	8.23 \pm 1.06 %
DCr	85.79 \pm 25.26 ml/min
Triglicéridos	151.3 \pm 51.2 mg/dl
Colesterol total	207 \pm 41.33 mg/dl

* valores expresados en media \pm d.e...

Gráfico 1. Niveles de glucemia en ayuno durante el periodo de estudio

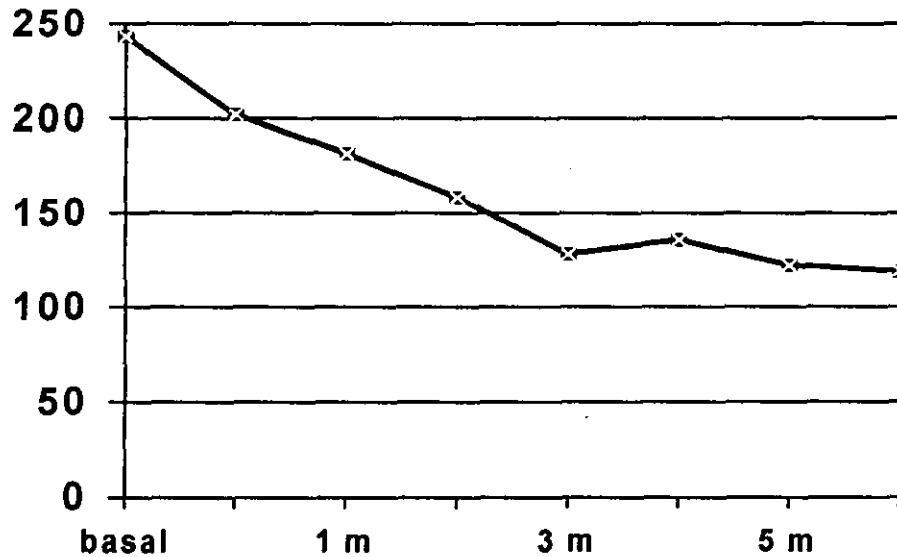


Gráfico 2. Porcentaje de descenso de niveles de Glucemia en ayuno durante el periodo de estudio

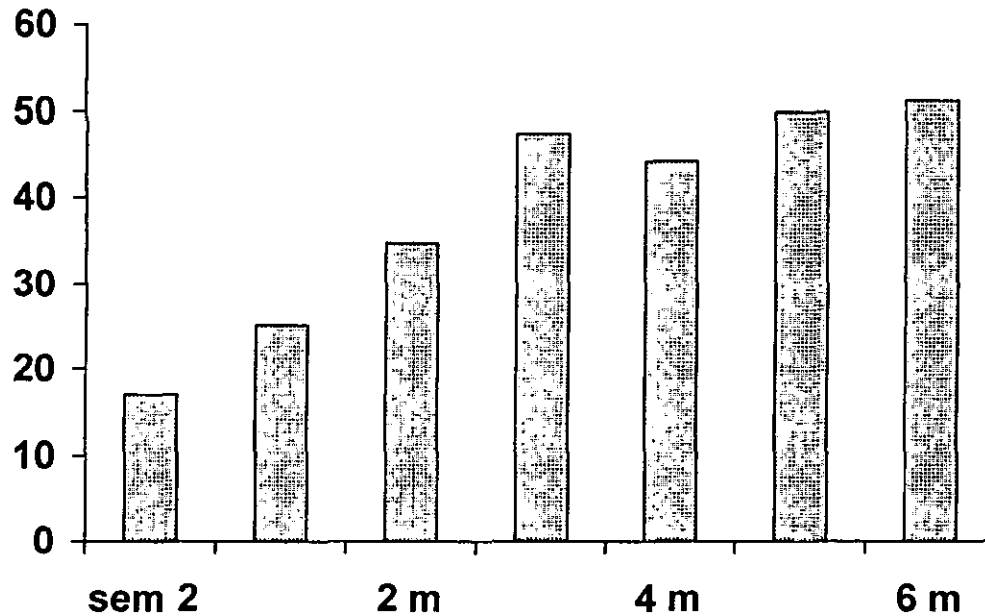


Gráfico 3. Niveles de hemoglobina glucosilada al ingreso y termino del estudio

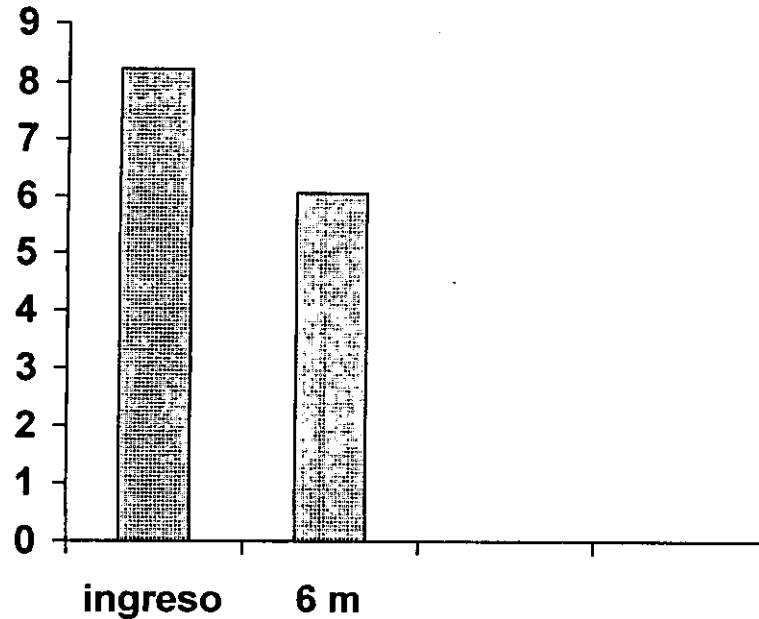


Gráfico 4. Niveles de triglicéridos y colesterol total al ingreso y termino del estudio

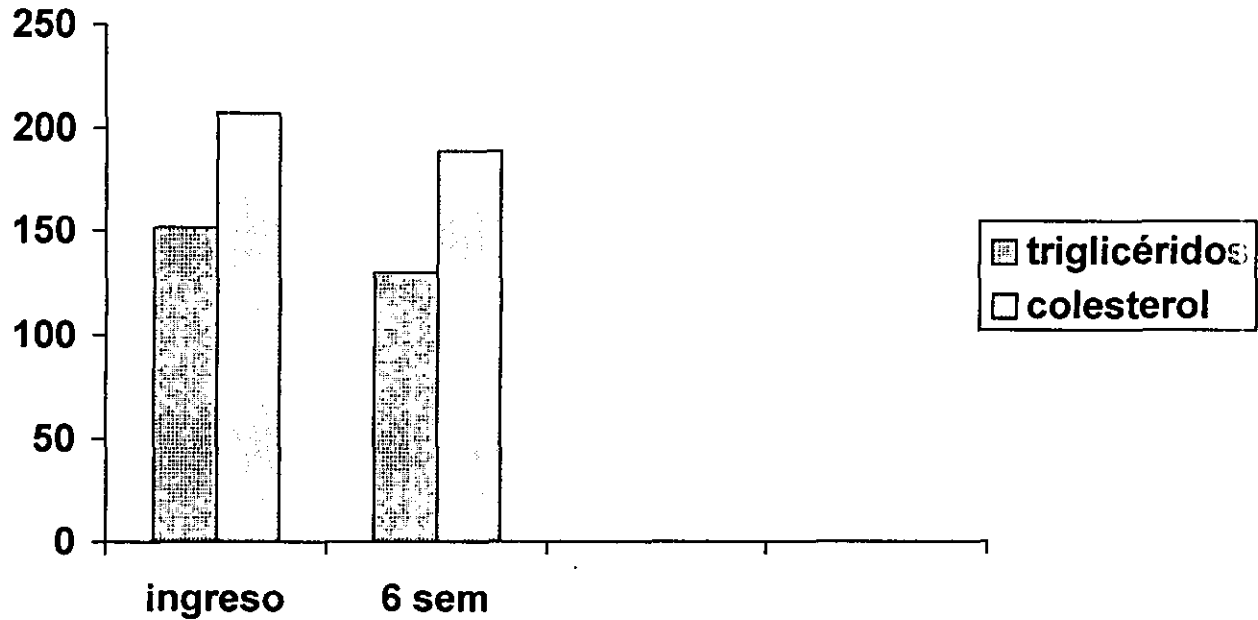
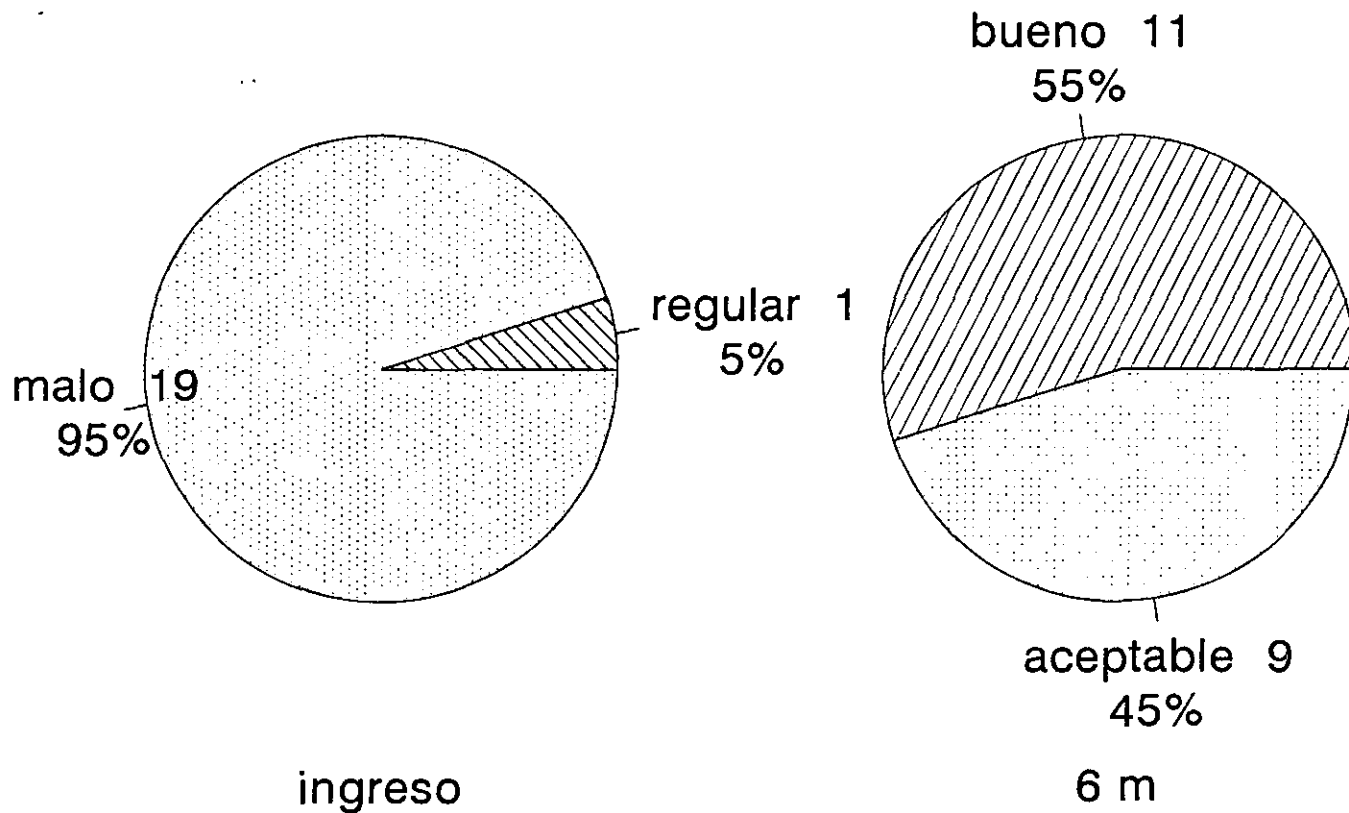


Gráfico 5. Índice de Control Metabólico al ingreso y termino del estudio



DISCUSIÓN:

En el estudio se demostró que la asociación de glibenclamida – insulina produce una disminución significativa de los niveles séricos de glucosa en ayuno, con dosis de 12 UI de insulina NPH promedio, observándose también modificaciones en la HbA_{1c}, triglicéridos y colesterol en los pacientes portadores de DMNID, siendo de beneficio esta terapia en la prevención de complicaciones macrovasculares a largo plazo^{1,7,9}. En relación a:

1. Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina de las células beta, aumentando el número de receptores de insulina en los tejidos blanco y la utilización de glucosa estimulada por la insulina.

2. Se ha demostrado en estudios realizados previamente, que el empleo de las sulfonilureas a mediada que disminuyen los niveles séricos de glucosa, también disminuye los niveles de insulina, debido a que la glucosa es el estímulo principal para la liberación de insulina por el páncreas, por lo que al adicionar al tratamiento con glibenclamida la dosis nocturna de insulina el efecto insulinógeno se encuentra nuevamente presente^{1,7,9,10}.

Además se corrobora que el empleo de una dieta balanceada favorece el control metabólico, y disminuye los niveles séricos de triglicéridos y colesterol total, asociado esto con el empleo de insulina se disminuye el efecto aterogénico de las lipoproteínas^{1,12,13}.

En estudios como el de Abaira y cols, de 1998, se comparó la utilización única de sulfonilurea, sulfonilurea – insulina, insulina dosis única, e insulina dosis múltiples, observándose que es más eficaz el tratamiento con sulfonilurea asociada a insulina⁷. Además que esta última terapia fue bien tolerada por los pacientes, corroborando estos hallazgos en nuestro estudio.

En los estudios de Simonson y cols., Jonhson y cols., Pugh y cols., y Liu y cols. Se evaluó la eficacia del tratamiento combinado refiriendo hallazgos muy similares a los de nuestro estudio, solo que el control solo se refiere en forma constante en promedio en 16semanas, esto podría estar condicionado a diferencia de nuestro estudio en que los pacientes de los estudios referidos no eran vírgenes a tratamiento con insulina, mientras que en nuestro estudio si lo era^{9,12-14}.

Los efectos secundarios de hipoglucemia solo se presentaron al inicio del estudio en tres pacientes por lo que se discontinuaron del tratamiento. En el resto de los pacientes no se presento este evento adverso.

En relación al comportamiento de los niveles de hemoglobina glucosilada, se observo un descenso significativo al termino del estudio, lo que corrobora el control a largo plazo obtenido con el tratamiento combinado. La suma de los cambios observados en todas nuestras variables incidieron plenamente en la modificación del ICM, logrando ser adecuado en el total de los pacientes.

Por otra parte los bajos requerimientos de insulina podrían explicarse a partir por un lado de lo mencionado arriba de ser vírgenes a tratamiento, y por otra parte de que si analizamos los pesos referidos no existía obesidad que es condicionante de hiperinsulinismo. Por otra parte el peso de los pacientes se mantuvo estable durante todo el periodo de estudio.

Por lo que concluimos en base a estos resultados:

- La asociación de glibenclamida – insulina NPH condiciona un descenso significativo en los niveles

de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada, triglicéridos y colesterol total, sin modificar el peso del paciente.

- El tratamiento combinado es eficaz para lograr un nivel adecuado en el ICM en pacientes portadores de DMNID que presentaron falla terapéutica a dosis máximas de glibenclamida.
- La terapia combinada es bien tolerada en la mayoría de los pacientes, ya que en los pacientes en quienes se presentó hipoglucemia se logró un control rápido con la suspensión del tratamiento

BIBLIOGRAFÍA:

1. Romano G, Patti L, Innelli F, Di Marino L, Annuzzi G, Iavicoli M, Coronel GA, Riccardi G, Rivellese AA. Insulina and Sulfonylurea Therapy in NIDDM patients. Are the effects on lipoprotein metabolism different even with similar blood glucose control ? *Diabetes* 1997; 16:1601-1606.
2. Fuhendorff J, Rorsman P, Kodof H, Brand CL, Rolin B, Mackay P, Shymko R, Carr RD. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibeclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47: 345-351.
3. Groop L, Widen E. Treatment strategies for secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Metab* 1991; 17: 218-223.
4. Saad MF, Stell GM, Kades WW, Ayad MF, Elsewafy WA, Boyadjain R, Jinagouda SD, Bergman RN. Differences between the tolbutamide-boosted and the insulin-modified minimal model protocols. *Diabetes* 1997; 46: 1167-1641.
5. Screening diabetes. Position statement of American Diabetes association. *Diabetes Care* 1995; 18: Suppl 5-6.
6. Avogaro A, Valerio A, Gnudi L, Maran A, Zolli M, Duner E, Riccio A, del Prato E, Tiengo A, Nosadini R. Ketone body metabolism in NIDDM. Effect of sulfonylurea treatment. *Diabetes* 1992; 41: 968-974.
7. Abaira C, Henderson WG, Colwell JA, Nuttall FQ, Comstock JP, Emanuele NV, Levin SR, Sawin CT, Silbert CK. Response to intensive therapy steps and to glipizide dose in combination with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21 (4): 574-578.
8. Rachman J, Payne MJ, Levy JC, Barrow BA, Homan RR, Turner RC. Changes in amylin and amylin-like peptide concentrations and β -cell function in response to sulfonylurea or insulina therapy in NIDDM. *Diabetes care* 1998; 21(5): 810-815.
9. Simonson DC, Kourides IA, Feinglos M, Shamoan H, Fischett CT. Efficacy, safety and dose-response characteristics of glipizide gastrointestinal therapeutics system on glucemic control and insulin secretion in NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20(4): 597-606.
10. Burk JP, Haffner SN, Gaskill SP, Williams KL, Stern MP. Reversion from type 2 diabetes to Nondiabetic status. *Diabetes care* 1998; 21(8): 1266-1270.
11. Pickup JC, Williams G. *Textbook of Diabetes*. 1996, vol 1: 38: 1-38: 17.
12. Jonhson JI, Wolf SL, Kabadi UM. Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. *Arch Intern Med* 1996; 156: 259-264.
13. Pugh J, Wagner ML, Sawyer J, Ramirez G, Tuley M, Friedberg SJ. Is combination of sulfonylurea and insulin useful in NIDDM patients?. *Diabetes Care* 1992; 15: 853-959.
14. Liu D, Wettergren M, Linws P, Adamson U. Combined insulin-glibenclamide therapy of NIDDM patients in primary health care. *Scand J Prim Health Care* 1990; 8: 213-217.