

Estudio comparativo de insulina y gliburida contra gliburida o insulina, en el control crónico de pacientes con diabetes tipo II

HORACIO CORTES AGUIRRE*
FERNANDO ROGELIO ESPINOSA LOPEZ**
JOSE ANTONIO ANGULO CERVERA***
JESUS DIAZ TORRES ****

Resumen

Con el fin de conocer la utilidad de un tratamiento combinado con gliburida e insulina NPH se estudiaron 25 pacientes con diabetes mellitus tipo II controlados. Se ordenaron al azar en tres grupos: Grupo I, recibieron solamente gliburida; Grupo II tratados con insulina únicamente; Grupo III se les administró gliburida e insulina. Se determinaron niveles de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada y péptido C durante cinco meses. Se realizó análisis de varianza para el procesamiento estadístico de los datos. La determinación inicial y final de la glucosa fue: Grupo I: 169.3 mg% y 139.0 mg% respectivamente ($p > 0.05$); Grupo II: 202.1 mg% y 177 mg% ($p > 0.05$); Grupo III: 157.8 mg% y 158.8 mg% ($p > 0.1$). Para la hemoglobina glucosilada el Grupo I: 7.2% y 5.1% ($p > 0.05$), Grupo II: 6.2% y 5.1% ($p > 0.05$) y Grupo III: 5.7% y 4.7% ($p > 0.05$). El péptido C registró 2.5 y 4.5 en el Grupo I: ($p > 0.05$) Grupo II: 2 y 4.1 ($p > 0.05$) y Grupo III: 3.2 y 5.3 ($p > 0.05$), y no se obtuvo diferencia estadística significativa en los datos. Se concluye que el tratamiento combinado demostró ser efectivo, pero no superior, para controlar al paciente diabético y puede ser una alternativa terapéutica útil en pacientes bien seleccionados.

PALABRAS CLAVE: GLIBURIDA, INSULINA NPH; GLUCOSA, HEMOGLOBINA GLUCOSILADA, PÉPTIDO C.

Summary

In order to know the usefulness of a combined treatment with gliburide and NPH insuline 25 patients with well controled type II diabetes mellitus were studied. The patients were randomly divided in to three groups: Group I just received gliburide. Group II only insuline and Group III gliburide and insuline. Glucose in fast, glucosilated haemoglobin and C peptide levels were determined over five months. For the statistical data processing variance analysis was performed. The initial and final glucose determinations were: Group I, 169.3 mg% and 139.0 mg% respectively ($p > 0.05$); Group II, 202.1 mg% and 177 mg% ($p > 0.05$); Group III, 157.8 mg% and 158.8 mg% ($p > 0.1$) for the glucosilated haemoglobin the determinations were: Group I, 7.2% and 5.1% ($p > 0.05$); Group II, 6.2% and 5.1% ($p > 0.05$) and Group III, 5.7% and 4.7% ($p > 0.05$). For the C peptide were 2.5 and 4.5 for Group I ($p > 0.05$), 2 and 4.1 for Group II ($p > 0.05$) and

*Servicio de Medicina Interna, Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos. Campo Natilla 52 Fracc. San Antonio, Azcapotzalco, 02720 México, D. F.

**Jefe del Servicio de Medicina Interna

***Servicio de Medicina Interna

****Director Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos

3.2 and 5.3 for Group III ($p > 0.05$) with no significant statistical differences. It is concluded that the combined treatment showed to be effective, but not superior, in order to control diabetic patients and it can be a useful therapeutic alternative in well selected patients.

KEY WORDS: GLIBURIDE, INSULINE NPH, GLUCOSE, GLUCOSILATED, HAEMOGLOBIN, C PEPTIDE.

Introducción

Los hipoglucemiantes orales juegan un papel importante en el tratamiento de pacientes con diabetes mellitus no insulino dependientes. El mecanismo por el cual estas drogas promueven el control de la glicemia es motivo de controversia. Greenfield y cols. encontraron una evidencia directa de que los efectos crónicos de las sulfonilureas son mediados por cambios en la sensibilidad de los tejidos a la insulina.⁴

Otra teoría sugiere que a largo plazo los efectos benéficos del tratamiento con sulfonilureas pueden ser mediados por tejidos extrapancreáticos.⁵ De Franzo y Simson han demostrado que en los pacientes diabéticos tipo II tratados con gliburida, una sulfonilurea de segunda generación, existe un marcado descenso de la producción hepática de glucosa.

Los pacientes diabéticos tipo II que requieren de insulina podrían mejorar el control de su glucemia si los efectos de los hipoglucemiantes antes mencionados fueran clínicamente aplicables.

Con objeto de responder a esta premisa se ideó un protocolo para obtener información sobre el efecto de los hipoglucemiantes orales, en especial el de la gliburida, al administrarla junto con insulina, comparándolo contra el tratamiento de insulina NPH o de gliburida como tratamiento único y de este modo poder establecer ventajas y desventajas de cada uno de los tres esquemas.

Material y método

Se incluyeron 25 pacientes con diabetes mellitus tipo II del servicio de medicina interna atendidas tanto en la consulta externa como en el área de hospitalización; sus cifras de glicemia debían ser más de 150 mg% y menos de 300 mg%; la edad, el sexo y si eran obesos o no fueron criterios no contemplados para la selección. Todos deberían tener depuración de creatinina mayor de 60 ml/min. Se excluyeron pacientes con proceso infeccioso demostrado o descontrol de la glicemia, que presentarían hepatopatía crónica o que ingirieran medicamentos capaces de alterar el metabolismo de la glucosa.

Los pacientes entraron al azar en cualquiera de los tres grupos. A los del Grupo I se les administró gliburida hasta una dosis máxima de 30 mg/día; en el Grupo II fueron tratados con una sola dosis de insulina NPH subcutánea por las mañanas; los del Grupo III recibieron insulina NPH más gliburida.

Durante un primer período se ajustó la dosis tanto de insulina como de gliburida monitorizando la glicemia hasta obtener los niveles de glucosa estipulados en los criterios de inclusión. En el grupo con tratamiento combinado la dosis inicial se determinó en forma aleatoria, primero la de gliburida y después de la insulina; una vez logrado dicho ajuste, se les incluía en el protocolo.

La dieta se calculó conforme a la actividad física con base de 25 kcal/kg, 30 kcal/kg y 35 kcal/kg según si el paciente era sedentario o tenía actividad física moderada o intensa.

El período de captación se realizó entre febrero y junio de 1990 con seguimiento por espacio de cinco meses. En todos los casos se determinaron los niveles de glucosa en ayuno, hemoglobina glucosilada y péptido C mensualmente.

Se realizó análisis de varianza para el procesamiento estadístico de los datos.

Resultados

Todos los pacientes seleccionados terminaron el estudio. El Grupo I constó de diez pacientes, el II de ocho y de siete el III. La edad promedio fue 58 años en el Grupo I, 59.2 años en el grupo II y 43.38 en el III ($p = 0.002$). De acuerdo al sexo la distribución fue cinco varones y cinco mujeres en el Grupo I, seis varones y dos mujeres en el II y cinco varones y dos mujeres en el III.

La dosis media de gliburida fue 14.5 mg en el Grupo I y 7.5 mg en el III. En cambio, la dosis media de insulina NPH fue 25U en el Grupo II y 23.75 U en el III.

La dieta, estricta en lo posible, consistió en 1800 kcal/día para todos. En ningún caso se dió descontrol metabólico alguno que requiriera suspender el tratamiento (incluyendo hipoglucemia), tampoco aparecieron procesos infecciosos que ameritaran manejo intrahospitalario y no se

registraron efectos colaterales indeseables. No hubo defunciones.

Las determinaciones de glicemia en ayuno, hemoglobina glucosilada y péptido C al inicio y al final del estudio se muestran en el cuadro I. Los resultados fueron similares en los tres grupos, sin diferencias estadísticas significativas (Cuadro I, figuras 1, 2 y 3).

Cuadro I. RESULTADOS

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	
al inicio del tratamiento:				
Glucemia	169.3	202.14	157.88	(p= 0.425)
HBA1	7.26	6.21	5.74	(p= 0.120)
Péptido C	2.52	2.09	3.21	(p= 0.05)
al final del tratamiento:				
Glucemia	139	177.43	158.88	(p= 0.347)
HBA1	5.17	5.19	4.70	(p= 0.632)
Péptido C	4.59	4.17	5.37	(p= 0.16)

H.C.N.C.N. PEMEX

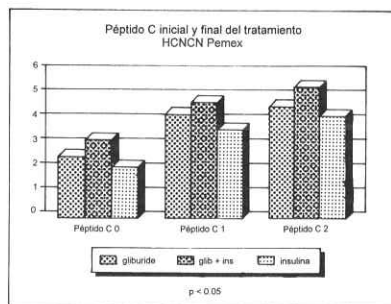


Fig. 1

Discusión

En los tres grupos el promedio de edad fue mayor que los 40 años, sin embargo, existe una marcada diferencia entre el promedio de edad registrado en el grupo tratado con insulina y gliburida que el de los otros dos grupos. Esto podría constituir un sesgo interesante para el estudio e influir sobre la respuesta terapéutica en alguno de los márgenes de edad. Es decir, a mayor edad puede existir una resistencia relativa a la insulina debida a la disminución en

la cantidad de receptores a ésta y la consiguiente dificultad para el control metabólico del paciente. De esta forma una mejor respuesta al tratamiento en los pacientes de edad menor sería un resultado ficticio. En este mismo tenor es necesario apuntar que el grupo tratado con insulina NPH resultó ser el de edad promedio mayor y esto a pesar de haber planteado las bases de los grupos de manera aleatoria.

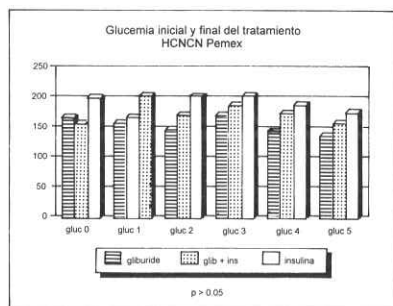


Fig. 2

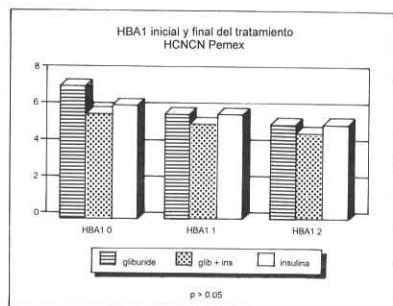


Fig. 3

Otro factor capaz de complicar la formulación de conclusiones es que se trató de una muestra numéricamente reducida, lo que en muchas ocasiones puede influir sobre el manejo estadístico y entorpecer la comparación con otros estudios similares.

Las cifras control de glucemia al terminar la observación no reflejan diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres grupos. Esto parece obedecer al

hecho de que los pacientes incluidos en el estudio acusaban control metabólico adecuado manifiesto en que las cifras de hemoglobina glucosilada antes de y al inicio del tratamiento se encontraban en límites superiores altos (7.5%) y se acepta que esto traduce un control metabólico adecuado en por lo menos tres meses previos a la investigación. Sin embargo, y a pesar de que con el tratamiento hipoglucemiante establecido para este estudio las cifras de hemoglobina glucosilada en los cinco meses de seguimiento disminuyeron sólo en forma parcial, es un hecho sin significancia estadística importante.

Por otra parte, los niveles séricos de péptido C aumentaron discretamente, sin afectar en forma importante el procesamiento estadístico de los datos. Este resultado apareció con mayor frecuencia en el grupo tratado con insulina y gliburida en forma combinada. La explicación es que el uso de las sulfonilureas de segunda generación incrementa la secreción pancreática de insulina lo que, como se dijo previamente, propicia el aumento de las cifras de péptido C sérico.

Es importante mencionar que la dosis media de gliburida en el grupo III fue menor que en el grupo I y la dosis media de insulina NPH en el grupo III fue menor que en el grupo II. El motivo es que la terapia combinada por sí misma disminuye las dosis de ambos fármacos al ejercer una acción sinérgica y generar que tanto la producción de insulina como su utilización a nivel del receptor periférico mejoren.

Con base en estos resultados se puede decir que la terapia combinada de insulina NPH y gliburida no logra una ventaja importante sobre el uso de los dos medicamentos solos para el control de la glucemia de los diabéticos.

Una observación que podría explicar este hecho es de que todos los pacientes mantuvieron su dieta y la ingesta de los hipoglucemiantes orales e insulina en forma disciplinada, influyendo de manera importante en que todos lograran un control satisfactorio de la glucemia y que esto último sea tal vez la base del manejo y control adecuado del diabético tipo II, independientemente del régimen hipoglucemiante establecido por el médico tratante.

Conclusiones

De lo anterior se puede concluir que:

1. Ninguno de los tres esquemas de tratamiento mostró ser superior para el control crónico de la glucemia en el paciente diabético tipo II.

2. El empleo de sulfonilureas de segunda generación incrementa la secreción pancreática de insulina que se refleja en aumento de las cifras de péptido C sérico.

3. El tratamiento combinado de insulina y gliburida demostró ser efectivo, pero no superior, para el control crónico.

4. El tratamiento combinado puede ser una alternativa terapéutica útil en pacientes bien seleccionados.

Referencias

1. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28: 1039-57.
2. Ann ML, Carlos A. New modalities in diabetes treatment. *Am J Med* 1988; 85: (Suppl) 5A.
3. Kolterman RS, Gray GS. The Acute and chronic effect of sulfonilurea therapy in type II diabetic subjects. *Diabetes* 1984; 33: 346-54.
4. Donald CS, Stefano D, Pietro C. Effect of glyburide on glycemic control, insulin requirement and glucose metabolism in insulin treated diabetic patients. *Diabetes* 1987; 36: 136-46.
5. Donald CS, Eleuterio F. Mechanism of improvement in glucose metabolism after chronic glyburide therapy. *Diabetes* 1984; 33: 838-45.
6. Owen PM, Donald RG. Glyburide sensitizes perfused rat liver to insulin-induced suppression of glucose output. *Diabetes* 1987; 36: 472-76.
7. Boris D, Marlic K. Insulin and glyburide increase cytosolic free Ca²⁺ concentration in isolated rat adipocytes. *Diabetes* 1987; 36: 174-78.
8. Stephanie AA, William T, Donald CS. Defective glucose counterregulation after strict glycemic control of insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1985; 316: 1376-83.
9. Orville GK. Longitudinal evaluation of effects of sulfonilurea therapy in subjects with type II diabetes mellitus. *Am J Med* 1985; 79: 23-32.
10. Frederick HZ, Mayer BD. The role of glycosylated serum albumin in monitoring glycemic control in stable insulin-requiring diabetic outpatients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 269-72.
11. Ferner RE. Hipoglucemiantes orales. *Clinicas Médicas de Norteamérica* 1988; 6: 1417-31.
12. John EG. Hypoglycemic agent. *N Engl J Med* 1989; 321: 1231-45.
13. David MN, Anne R, John EG. Glyburide or insulin for metabolic control in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1988; 108: 334-40.
14. Daniel ES, Christopher MC, Jeffery H. Test of glycemia in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1989; 110: 125-37.