

DIABETOLOGÍA AL DÍA

RESÚMENES COMENTADOS DE LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL EN EL ÁREA DE LA DIABETES MELLITUS

SUMARIO

Intervención multifactorial y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2

Cadmio urinario, glucosa alterada en ayunas y diabetes en el NHANES III

Disminución de la reserva de perfusión miocárdica en la neuropatía autonómica diabética

Relación entre la obesidad y el aumento de talla con el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 en niños

El papel de los carbohidratos en la resistencia a la insulina

Empleo de metformina en el tratamiento de pacientes jóvenes con DM tipo 1 e insulínresistencia: estudio randomizado y controlado

Prevalencia y comorbilidades de la intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos europeos



© De los textos: los autores, 2003

Coordinación editorial:

Jarpyo Editores

Antonio López Aguado, 4

28029 Madrid

e-mail: editorial@jarpyo.es

www.jarpyo.es

Diabetología al día está patrocinado por Laboratorios Menarini

Depósito Legal:

SVR: (en tramitación)

Reservados todos los derechos de edición. Se prohíbe la reproducción total o parcial de los artículos, material fotográfico, dibujos o cuadros contenidos en el presente libro, ya sea por medio mecánico, de fotocopia o sistema de grabación, sin la autorización por escrito de los titulares del Copyright.

DIABETOLOGÍA AL DÍA

RESÚMENES COMENTADOS DE LA BIBLIOGRAFÍA INTERNACIONAL EN EL ÁREA DE LA DIABETES MELLITUS

Volumen 1 • Número 2 • Mayo 2003 • Páginas 13-24

Intervención multifactorial y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2

Gaede P, Vedel P, Larsen N et al. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2003; 348:383-93.

Contexto

La morbilidad cardiovascular es una de las principales complicaciones de los pacientes con diabetes tipo 2. En el Estudio Steno-2, se compara el efecto de una intervención multifactorial intensiva y focalizada sobre factores de riesgo cardiovascular modificables con el de un tratamiento convencional en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria.

Métodos

El objetivo final primario de este ensayo abierto, paralelo, era la combinación de muerte por causas cardiovasculares, infarto fatal y no fatal, ictus no fatal, revascularización y amputación. Ochenta pacientes fueron asignados de forma randomizada a recibir tratamiento convencional de acuerdo con las guías nacionales y 80 a recibir tratamiento intensivo, con una implementación escalonada de modificación de hábitos y tratamiento farmacológico dirigido a la hiperglicemia, la hipertensión, la dislipemia y la microalbuminuria, junto con prevención secundaria de una enfermedad cardiovascular con aspirina.

Resultados

La edad media de los pacientes era de 55,1 años, y el seguimiento medio fue de 7,8 años. La disminución en los valores de hemoglobina glicosilada, presión sistólica y diastólica, colesterol sérico y triglicéridos medidos tras un ayuno prolongado, y excreción urinaria de albúmina, fue en todos los casos significativamente mayor en el grupo de tratamiento intensivo que en el grupo de

SUMARIO

- 13 *Intervención multifactorial y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes tipo 2*
- 15 *Cadmio urinario, glucosa alterada en ayunas y diabetes en el NHANES III*
- 16 *Disminución de la reserva de perfusión miocárdica en la neuropatía autonómica diabética*
- 18 *Relación entre la obesidad y el aumento de talla con el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 en niños*
- 19 *El papel de los carbohidratos en la resistencia a la insulina*
- 20 *Empleo de metformina en el tratamiento de pacientes jóvenes con DM tipo 1 e insulinresistencia: estudio randomizado y controlado*
- 22 *Prevalencia y comorbilidades de la intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos europeos*

DIRECTORES

Basilio Moreno Esteban, Ana Isabel Jiménez Millán — *Médicos Endocrinólogos*

COMITÉ EDITORIAL

Manolo Gargallo Fernández, Juan José Gorgojo Martínez, Ana Zugasti Murillo, Jenny Rivera Valbuena, Emilia Cancer Minchot, Martín López de la Torre
Médicos Endocrinólogos

tratamiento convencional. Los pacientes que recibieron tratamiento intensivo tenían también un riesgo significativamente inferior de enfermedad cardiovascular (*hazard ratio*, 0,47; intervalo de confianza del 95 %, 0,24 a 0,73), nefropatía (*hazard ratio*, 0,39; intervalo de confianza del 95 %, 0,17 a 0,87), retinopatía (*hazard ratio*, 0,42; intervalo de confianza del 95 %, 0,21 a 0,86), y neuropatía autonómica (*hazard ratio*, 0,37; intervalo de confianza del 95 %, 0,18 a 0,79).

Conclusiones

Una intervención intensiva, a largo plazo, focalizado en objetivos y dirigida a múltiples factores de riesgo en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y microvasculares en torno a un 50 %.

COMENTARIO

Este trabajo nos ofrece los resultados del seguimiento de la muestra del Estudio Steno originalmente publicado en 1999¹. El Steno original se detuvo a los 3,8 años y el actual presenta los datos a los 7,8 años. Si el trabajo de 1999 se focalizaba en las complicaciones microvasculares, en este caso el punto de análisis final han sido las complicaciones macrovasculares, manteniendo las complicaciones microvasculares como objetivo secundario. Como es bien sabido las complicaciones macrovasculares son una causa de morbilidad en el 75 % de los diabéticos tipo 2 y, hasta el momento, estudios como el UKPDS no han podido demostrar que el control intensivo de la glucemia pudiera reducirlas. Tampoco el Steno de 1999 lo pudo demostrar, si bien éste era un objetivo terciario en ese trabajo.

La novedad de este trabajo, frente al clásico UKPDS, radica en que la prevención cardiovascular se aborda desde un punto de vista global, a través de una intervención múltiple sobre los distintos factores de riesgo mediante medidas tanto higiénico-dietéticas como farmacológicas. Esta intervención se ve reflejada al final del estudio fundamentalmente en un mejor control de tensión arterial y de valores lipídicos en el grupo intensivo; el control glucémico mejoró sólo de forma muy discreta (disminución del 0,5 % en HbA1C). Como consecuencia se produce una disminución del riesgo vascular global (0,47); la mejoría en las complicaciones microvasculares ya se observaba

en el Steno 1999 y concuerda con los hallazgos del UKPDS.

Dentro de este múltiple abordaje terapéutico hay que señalar que las medidas higiénico-dietéticas fueron muy ineficaces, ya que no se consiguió modificar el IMC de los pacientes (inicialmente en torno a 30), ni incrementar el ejercicio, a pesar de que sí parece que disminuyeron el consumo de grasas totales y grasas saturadas. Es en el aspecto farmacológico, por tanto, donde debemos buscar los elementos responsables de esta mejoría de riesgo vascular. En este sentido cabe señalar como importantes diferencias entre los dos grupos: la masiva administración de aspirina y suplemento vitamínico mineral al grupo intensivo, junto con un mayor número de pacientes en tratamiento con estatinas y antihipertensivos tipo IECA o ARAll; llama la atención que en el grupo intensivo existe un importante número de pacientes que reciben ambos antihipertensivos (IECA y ARAll) simultáneamente. El tratamiento hipoglucemiante no mostraba diferencias entre ambos grupos.

Aun teniendo en cuenta que la muestra inicial del trabajo es sólo de 160 sujetos, y que por tanto no podemos equiparar sus resultados a los de los grandes estudios (UKPDS, DCCT), hay que reconocer que supone una importante aportación para la práctica clínica. El estudio reafirma el abordaje global que debe tener un paciente diabético si queremos prevenir sus complicaciones; frente a los estudios que buscan la reducción del riesgo vascular del diabético a través del control aislado de algún factor de riesgo como la hipercolesterolemia (Estudio HPS), la hipertensión arterial (Estudio HOT) o la hiperglucemia (UKPDS), los datos del Steno 2003 muestran que una intervención conjunta mejora los resultados de los ensayos anteriores.

Como los mismos autores reconocen, el trabajo no permite discernir la terapia o grupo de terapias más eficaces. Dentro de los fármacos propios del grupo intensivo, el papel de la aspirina está claramente reconocido y forma ya parte de las guías clínicas; no ocurre así con los suplementos vitamínico-minerales cuya utilidad no se ha demostrado en los ensayos realizados. La prescripción de estatinas está cada día más justificada a la luz de estudios como el HPS y lo mismo ocurre con la administración a diabéticos con microalbuminuria de IECA o ARAll, si bien no disponemos aún de datos en la literatura que avalen su empleo conjunto. Como podemos ver, por tanto, la

mayoría de los fármacos empleados tienen ya, en este momento, una base de evidencia que obliga a su prescripción habitual en este tipo de enfermos y así debe suceder en la práctica clínica habitual.

Como aspecto práctico, resulta desolador el que en un grupo de pacientes tan motivados como los incluidos en un ensayo clínico, sometidos a consultas frecuentes, y asesorados por un equipo multidisciplinario, las medidas específicas higiénico-dietéticas diseñadas no hayan conseguido disminuir su IMC o incrementar su ejercicio. Todo el esfuerzo realizado en este aspecto fue un fracaso, ya que no se obtuvieron diferencias respecto al grupo control. Indudablemente la gran asignatura pendiente del tratamiento de la diabetes tipo 2 es la colaboración del enfermo.

Bibliografía

1. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria: the Steno Type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-22.

Manuel Ángel Gargallo Fernández
Unidad de Endocrinología y Nutrición
Hospital Virgen de la Torre
Madrid

Cadmio urinario, glucosa alterada en ayunas y diabetes en el NHANES III

Schwartz Gary G, Il'yasova Dora, Ivanova Anastasia. Urinary cadmium, impaired fasting glucose and diabetes in the NHANES III. *Diabetes Care*. Alexandria 2003; 26(2):486.

Objetivo

El aumento de la incidencia de diabetes tipo 2 en todo el mundo sugiere que la diabetes podría estar causada por agentes ambientales tóxicos. El cadmio es un contaminante ambiental ampliamente exten-

dido que se acumula en el páncreas y que posee efectos diabetógenos en animales. Para valorar la hipótesis sobre si el cadmio va asociado con glucemia alterada en ayunas (GAA) y diabetes tipo 2 (DM2), examinamos la asociación entre niveles de cadmio urinario y la prevalencia de estas dos patologías utilizando datos del NHANES III. Diseño y métodos: analizamos los datos de 8.722 adultos mayores de 39 años del NHANES III (1988-1994), un estudio transversal de salud sobre una muestra representativa de la población civil americana. Estudiamos los niveles de cadmio urinarios (ajustados para la creatinina en orina) en relación con la prevalencia de GAA y DM2, utilizando los criterios de la American Diabetes Association.

Resultados

Tras ajustar por edad, etnia, sexo y BMI, la ratio de GAA y DM2 aumentaron en función de las elevaciones de cadmio urinario (de 0 a 0,99, de 1,00 a 1,99 y mayor o igual a 2 mcg/g de creatinina (para GAA: *odds ratio* 1,48, 95% CI 1,21-1,82 y OR 2,05, 95% CI 1,42-2,95; para DM2: OR 1,24, 95% CI 1,06-1,45 y OR 1,45, 95% CI 1,07-1,97).

Conclusiones

En este estudio transversal, los niveles de cadmio urinario se relacionaban de forma significativa y dosis dependiente tanto con la GAA como con la DM2. Estos hallazgos, que requieren confirmación en estudios prospectivos, sugieren que el cadmio puede causar diabetes y prediabetes en humanos.

COMENTARIO

La demostración del efecto nocivo de ciertos contaminantes ambientales sobre el sistema endocrinológico ha sido el objetivo de muchos estudios. Metales como el plomo, el arsénico y el cadmio, o disolventes como el benceno o los dioxanos, podrían estar implicados en su patogénesis. El arsénico puede ser un agente diabetógeno en humanos según algunos estudios y el cadmio tiene un efecto similar ya demostrado en ratas y ratones. En este estudio se pretende determinar si hay una relación entre los niveles de cadmio urinario, cuya excreción es proporcional al contenido corporal total y la presencia de GAA y DM2. Para ello se reclutaron 8.722 adultos del estudio NHANES III en los que se registró la

glucemia basal clasificándose los sujetos en tres grupos: control, GAA y DM2. Se determinaron los niveles de cadmio urinario (ajustados por la creatinina en orina: mcg Cd orina/g creatinina), estableciéndose 3 grados de exposición al cadmio: 0-0,99 como grupo de referencia, 1-1,99 como grado de exposición I, y ≥ 2 como grado de exposición II. Dado que el cadmio posee un efecto tóxico a nivel renal en pacientes diabéticos y ello podía suponer un factor de confusión, sólo se consideraron aquellos sujetos que no tenían afectación renal (microalbuminuria normal). Se evaluó además la condición de fumador (medición de cotinina en suero) ya que el tabaquismo es la principal fuente de cadmio en estos sujetos, mientras que en la población no fumadora, el origen es la dieta.

Se vio cómo los sujetos fumadores presentaban niveles de cadmio urinario significativamente superiores a los no fumadores y, aunque se observó una tendencia a la asociación entre DM2 y/o GAA en el grupo de fumadores, no se pudo demostrar una mayor incidencia de alteraciones glucémicas en este grupo.

Independientemente de la fuente de exposición, existía una asociación entre mayores niveles de exposición y la presencia de DM2 y GAA, lo que sugiere un efecto diabetógeno por parte del cadmio en humanos. Al tratarse de un estudio transversal no es posible extraer más conclusiones de los resultados, pero estudios prospectivos podrían ofrecer una evidencia de que el cadmio, al igual que en animales de laboratorio, puede alterar la secreción normal de insulina en humanos y ser considerado como uno de los agentes implicados en el incremento a nivel mundial de la prevalencia de DM2.

Bibliografía

1. Longnecker MP, Daniels JL. Environmental contaminants as etiologic factors for diabetes. *Environ Health Perspect* 2001 Dec;109 Suppl 6:871-6.
2. Tseng CH, Tai TY, Chong CK, Tseng CP, Lai MS, Lin BJ, Chiou HY, Hsueh YM, Hsu KH, Chen CJ. Long-term arsenic exposure and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus: a cohort study in arseniasis-hyperendemic villages in Taiwan. *Environ Health Perspect* 2000 Sep;108(9):847-51.
3. Baccarelli A. Occupational agents and endocrine function: an update of the experimental and human evidence. *Med Lav* 1999 Sep-Oct;90(5):650-70.

4. Longnecker MP, Daniels JL. Environmental contaminants as etiologic factors for diabetes. *Environ Health Perspect* 109 (Suppl. 6):871-876, 2001.

Ana Isabel Jiménez Millán
Unidad Obesidad
HGU Gregorio Marañón
Madrid

Disminución de la reserva de perfusión miocárdica en la neuropatía autonómica diabética

Taskiran M, Fritz-Hansen T, Rasmussen V, Larsson HB, Hilsted J. *Diabetes*. New York; Nov 2002;51(11):3306.

Los mecanismos fisiopatológicos responsables del incremento de la mortalidad en la neuropatía diabética autonómica son desconocidos. Para investigar el efecto de la neuropatía autonómica en la función miocárdica, se realizó una resonancia magnética por perfusión en condiciones basales y tras vasodilatación inducida por dipiridamol en 9 pacientes diabéticos tipo 1 con neuropatía autonómica, definida por tests cardiovasculares, en 10 pacientes diabéticos tipo 1 sin neuropatía y en 10 sujetos control sanos. El índice de perfusión miocárdica basal fue similar en los tres grupos. La respuesta vasodilatadora tras dipiridamol fue significativamente inferior en pacientes con neuropatía diabética que en el resto de grupos. La tensión arterial promedio no cambió en sujetos diabéticos sin neuropatía ni en sanos, pero existió un descenso significativo en los diabéticos con neuropatía. Se apreció una correlación significativa entre la respuesta tensional a la administración de dipiridamol y el índice de perfusión de reserva miocárdica. Se concluye que en pacientes diabéticos tipo 1 con neuropatía diabética hay una capacidad de reserva miocárdica de perfusión disminuida tras la estimulación vasodilatadora, un hallazgo que puede, en parte, ser el sustrato fisiopatológico del aumento de mortalidad de estos pacientes. El mecanismo subyacente podría ser un defecto de la respuesta vasodilatadora simpática del miocardio, una falta de

habilidad para mantener la tensión arterial durante la vasodilatación o ambos.

COMENTARIO

La neuropatía autonómica es una alteración frecuente en sujetos diabéticos que se ha correlacionado con un incremento en el riesgo de muerte por causa cardiovascular no sólo por la coexistencia con enfermedad cardiovascular, sino también de forma independiente. No están claros los mecanismos por los que se produce este aumento de mortalidad, habiéndose centrado la mayoría de los estudios en una posible predisposición a presentar trastornos del ritmo cardíaco. Sin embargo, hay otra línea de investigación que se centra en una posible alteración de la perfusión miocárdica como causa del incremento de mortalidad. En este estudio se investiga si hay alteraciones de la perfusión tras la estimulación vasodilatadora de dipiridamol. Este método junto, con la tomografía por emisión de positrones, permite una evaluación de defectos de la función cardiovascular precoces que no son detectados por otros tests.

La población seleccionada incluía a sujetos sanos, diabéticos tipo 1 sin neuropatía y diabéticos tipo 1 con neuropatía diabética, determinada según la respuesta a 3 tests funcionales: variación de la frecuencia cardíaca durante inspiración profunda, índice de Valsalva y respuesta tensional al ortostatismo. No había diferencias significativas en cuanto a parámetros de la diabetes, sin datos de otras enfermedades concomitantes, incluidas cardíacas (electrocardiograma y ecocardiografía normales) y en monoterapia con insulina.

En todos ellos se realizó una valoración basal y tras test de perfusión de dipiridamol de las respuestas vasodilatadora y tensional. En condiciones basales, y en concordancia con estudios previos, no se aprecia alteración de la perfusión miocárdica en ninguno de los grupos. Tras el estímulo con dipiridamol se observó que, mientras que los sujetos control y los diabéticos tipo 1 sin neuropatía tenían una respuesta vasodilatadora normal, en los diabéticos con neuropatía se apreciaba una disminución de la misma significativa ($p < 0,001$). También se detectó en este último grupo un déficit en la respuesta de la frecuencia cardíaca. La tensión arterial media, que no

cambiaba tras la estimulación en sujetos controles y diabéticos sin neuropatía, disminuía en diabéticos con neuropatía de forma significativa ($p < 0,025$).

En el análisis de regresión multivariante realizado para determinar posibles factores predictores independientes de la respuesta miocárdica defectuosa al dipiridamol, se observó una correlación significativa del cambio de tensión arterial media con la variación de la perfusión miocárdica estimada tras el estímulo con dipiridamol.

Esto sugiere que los sujetos diabéticos tipo 1 no tienen capacidad para aumentar la perfusión miocárdica durante la vasodilatación con dipiridamol, lo cual puede ser debido a una menor capacidad vasodilatadora por alteración del sistema nervioso simpático, a una incapacidad para mantener la tensión arterial durante la vasodilatación por dipiridamol o a la suma de ambos factores.

Bibliografía

1. Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: clinical manifestations and measurements. *Diabetes Rev* 1999; 7:342-357. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy: autonomic nervous system testing. *Diabetes Care* 1992; 15 (Suppl. 3):1095-1103.
2. Meier M, Muhr D, Weiss M, Tatsch K, Standl E, Schnell O. QTc interval and scintigraphically assessed myocardial perfusion in newly diagnosed and long-term type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*, 2000; 14:90-95.
3. Fritz-Hansen T, Hove J, Kofoed K, Kelbaek H, Larsson HBW. Validation of MRI myocardial perfusion in humans with PET (Abstract). *Proc Intl Soc Mag Reson Med* 2001, p.9
4. Nitenberg A, Ledoux S, Valensi P, Sachs R, Attali JR. Impairment of coronary microvascular dilation in response to cold pressor-induced sympathetic stimulation in type 2 diabetic patients with abnormal stress thallium imaging. *Diabetes* 2001; 50:1180-1185.

Basilio Moreno Esteban
U Obesidad HUG
Gregorio Marañón
Madrid

Relación entre la obesidad y el aumento de talla con el riesgo de diabetes mellitus tipo 1 en niños

Elina Hypponen, Suvi M Mirtanen, Mike G Kenward, Mikael Knip et al. Obesity, increased linear growth, and risk of type 1 diabetes in children. *Diabetes Care* 2000;23:1755-58

Objetivo

Evaluar el efecto de la obesidad y del crecimiento lineal en el riesgo de desarrollar DM tipo 1 en niños

Material y métodos

Niños diabéticos menores de 15 años de edad, diagnosticados entre septiembre de 1986 y abril de 1989 en Finlandia, con controles de iguales edad y sexo (586 diabéticos y 571 controles) en los que se midieron peso y talla.

Resultados

Tanto los niños como las niñas que desarrollaron DM tipo 1 eran más pesados y más altos que sus controles durante la adolescencia. Un aumento relativo del 10% del peso iba asociado con un aumento del 50-60% de riesgo de padecer DM tipo 1 en niños menores de 3 años y del 20-40% en los de 3 a 10 años. La obesidad en niños menores de 3 años iba asociada con un riesgo mayor del doble de desarrollar diabetes mellitus tipo 1.

Conclusiones

En este estudio se observa que la obesidad y el aumento de crecimiento lineal en los niños son dos factores de riesgo de DM tipo 1. Esto podría explicar el aumento de incidencia de ésta patología en las últimas décadas en la mayoría de las ciudades industrializadas.

COMENTARIO

En este estudio participaron todos los niños finlandeses diagnosticados de DM tipo 1 menores de 15 años de edad. El 53% de los

participantes eran varones, la edad media al diagnóstico fue de 8 años (23% <5 años, 42% de 5-9 años, 35% >10 años) y en el 98% de los casos se detectaron anticuerpos positivos. No se observaron diferencias significativas con el grupo control con respecto a educación materna, edad de la madre en el parto, lugar de residencia y el peso y la talla al nacer. Tanto los niños como las niñas que desarrollaron DM tipo 1 eran más altos y más pesados que sus controles desde la primera infancia. Con respecto al peso, se observó una diferencia de peso relativo del 1% en varones y 1,5% en mujeres entre los diabéticos y los controles menores de 2 años, aumentando hasta un 2,7 y 5,6%, respectivamente, en mayores de 3 años. También se observó una clara diferencia en la talla desde los primeros años de vida. El efecto del aumento de peso sobre la incidencia de DM tipo 1 parece ser mayor en la primera infancia siendo el del crecimiento mantenido a lo largo de los años.

La relación entre el crecimiento lineal en niños y el riesgo de desarrollar DM tipo 1 ya se había observado en estudios previos. Es bien conocida la asociación entre obesidad y DM tipo 2 pero este es el primer estudio en el que se observa una relación entre la obesidad en la infancia y el riesgo de desarrollar DM tipo 1. Esta forma de diabetes es secundaria a la destrucción de células β pancreáticas, en la mayoría de los casos a través de un proceso autoinmunitario. La existencia de insulinitis se conoce desde hace décadas, y fue el primer hallazgo indicativo de la naturaleza inmunitaria. Además, ciertos factores ambientales tienen su papel en la patogenia de esta enfermedad. La incidencia de DM tipo 1 ha aumentado de forma importante en Finlandia, y en otros países en las últimas cinco décadas. Asimismo se ha observado un incremento en la obesidad en los niños asociado a la disminución de la actividad física. Los autores de este trabajo argumentan que existe un factor común entre el aumento del crecimiento lineal, de la obesidad y de la incidencia de DM tipo 1 en la infancia que es el aumento de secreción insulínica. Esto conlleva a un agotamiento celular en individuos genéticamente predispuestos. Estos mecanismos fisiopatológicos son similares a los que intervienen en la DM tipo 2. Faltaría por determinar cuál es el factor externo exacto que desencadena el proceso inmunitario.

Bibliografía

1. Blom LG, Persson LA, Dahlquist GG. A high linear growth is associated with an increase risk of childhood diabetes. *Diabetologia* 1992; 35:528-533.

2. Johansson C, Samuelsson U, Ludvigsson J. A high weight gain early in life is associated with an increased risk of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1994; 37:91-94.
3. Drash A. Relationship between diabetes mellitus and obesity in the child. *Metabolism* 1973; 22:337-344.
4. Nerup J, Mandrup-Poulsen T, Molvig J, Helquist S, Wogensen L, Egeberg J. Mechanism of pancreatic (beta) cell destruction in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 11:16-23.
5. Nuutinen EM, Turtinen J, Pokka T, Kuusela V, Dahlstrom S, Viikari J, Uhari M, Dahl M, Kaprio EA, Pesonen E, Pietikainen M, Salo MK, Akerblom HK. Obesity in children, adolescents and young adults. *Ann Med* 1991; 23:41-46.

Ana Zugasti Murillo
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón
Madrid

El papel de los carbohidratos en la resistencia a la insulina

Daniel H Bessesen. The role of carbohydrates in insulin resistance. *The Journal of Nutrition*; oct 2001;131:2782S-2786S.

Resumen

La resistencia a la insulina es un desorden metabólico que aumenta en todo el mundo y va asociado con algunas enfermedades comunes que afectan a la sociedad moderna e incluyen diabetes mellitus, hipertensión arterial, obesidad y enfermedad coronaria.

Aunque la entrada de fármacos en el manejo de la insulin-resistencia puede ser defendida por algunos, la sanidad pública promueve el desarrollo de cambios en la dieta y actividad física porque éstos tienen bajos costo y riesgo.

Nuestro breve sumario aporta algo de nueva información sobre los mecanismos que median las muchas acciones biológicas de la insulina y examina los efectos de los carbohidratos de la dieta sobre la sensibilidad a la insulina. Específicamente nuestro sumario dispone

de algo de información sobre los efectos de los azúcares simples, carbohidratos complejos, incluyendo fibra, digestión lenta del almidón y el concepto general del índice glucémico.

Los datos disponibles sostienen la idea de que las dietas ricas en carbohidratos no afecta adversamente a la sensibilidad a la insulina comparando con dietas ricas en grasas. Datos en animales sugieren que los azúcares simples, en particular la fructosa, tiene efectos adversos sobre la acción de la insulina, pero estos efectos adversos no han sido demostrados concluyentemente en humanos. Parece que el incremento de la fibra en la dieta mejora la acción de la insulina y puede proteger el desarrollo de diabetes. El efecto de la dieta con alto o bajo índice glucémico sobre la acción de la insulina es controvertido en este tiempo.

Para firmar el alcance de estas conclusiones es preciso, realizar futuros estudios con una duración razonable, definir a la población y comparar los efectos de dosis relevantes de nutrientes sobre específicos puntos de acción de la insulina.

COMENTARIO

El incremento de la prevalencia de enfermedades relacionadas con la resistencia a la insulina (diabetes mellitus, obesidad, hipertensión arterial y enfermedad coronaria) ha incrementado el interés en identificar la relación entre la composición de la dieta y riesgo de enfermedad aunque existen problemas porque cualquier cambio en un componente de la dieta es acompañado de un cambio recíproco en otro componente de la dieta y además en algunas poblaciones la relación entre resistencia a la insulina y enfermedad no siempre se puede observar (no todos los estudios muestran relación entre enfermedad coronaria y resistencia a la insulina en pacientes no diabéticos).

Muchos estudios han examinado la relación entre carbohidratos simples y carbohidratos complejos de la dieta y la sensibilidad a la insulina encontrando muchas controversias, algo de esta dificultad deriva de la complejidad de la acción de la insulina en los diferentes tejidos.

Se ha estudiado en modelos animales la relación de la acción de la insulina y los azúcares simples (monosacáridos y disacáridos) y han demostrado que altos niveles de sacarosa o fructosa producen

un descenso en la sensibilidad de la insulina en el hígado y tejidos periféricos, aunque estudios en humanos no han demostrado concluyentemente cualquier efecto adverso de la sacarosa o fructosa de la dieta.

Swinburn et al. demostraron en un estudio prospectivo que dietas con bajo contenido en grasa (26 % de las calorías) y alta en carbohidratos (54 % de las calorías) fue asociado con una mejor tolerancia a la glucosa y disminución de la progresión de la diabetes en un grupo de individuos con alteración de la tolerancia a la glucosa.

Estudios experimentales utilizando el *clamp* euglicémico y el test de tolerancia oral de la glucosa han enfocado la atención en la fisiología sobre el músculo esquelético y el hígado aunque recientes experimentos enfatizan el papel crítico del páncreas y el tejido adiposo en la sensibilidad a la insulina pero desafortunadamente es difícil el acceso a estos tejidos en humanos *in vivo* y poder medir la sensibilidad a la insulina.

Últimamente ha adquirido interés el índice glucémico para categorizar los carbohidratos de la dieta según su absorción: alto índice glucémico (absorción rápida) y bajo índice glucémico (absorción más lenta) porque hay estudios que relacionan un bajo índice glucémico en la dieta con menor riesgo de diabetes mellitus aunque existen controversias porque otros investigadores no han encontrado dicha relación.

En conclusión: existen muchas controversias entre la relación de los nutrientes y la sensibilidad a la insulina, por lo tanto parece importante estudiar dicha relación en futuras investigaciones.

Bibliografía

1. Reaven GM. The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-1607.
2. Storlien LH, Baur LA, Kriketos AD, Pan DA, Cooney GJ, Jenkins AB, Calvet GD, Campbell LV. Dietary fats and insulin action. *Diabetologia* 1996; 39:621-631.
3. Daly ME, Vale C, Walker M, George K, Alberti MM, Mathers JC. Dietary carbohydrates and insulin sensitivity: a review of the evidence and clinical implications. *Am J Clin Nutr* 1997; 66:1072-1085.
4. Ginsberg HN. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Clin Invest* 2000; 106:453-458.
5. Wolever TMS. Dietary carbohydrates and insulin action in humans. *Br J Nutr* 2000; 83 (suppl.1):S97-S102.

6. Bruning JC, Gautam D, Burks DJ, Gillette J, Schubert M, Orban PC, Klein R, Krone W, Muller-Wieland D, Kahn CR. Role of brain insulin receptor in control of body weight and reproduction. *Science* (Washington,DC) 2000; 289:2122-2125.
7. Withers DJ, White M. The insulin signaling system a common link in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Endocrinology* 2000; 141:1917-1921.
8. Meyer KA, Kushi LH, Jacobs DR, Slavin J, Sellers TA, Folsom AR. Carbohydrates, dietary fiber, and incident type diabetes in older woman. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:921-930.
9. Pagliassotti MJ, Gayles EC, Podolin DA, Wei Y, Morin CL. Developmental stage modifies diet induced peripheral insulin resistance in rats. *Am J Physiol* 2000; 278: 866-873.
10. Le Roith D, Zick Y. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance. *Diabetes Care* 2001; 24: 588-597.

Victoria Malvetti Maffei
Sº Endocrinología
HGU Gregorio Marañón
Madrid

Empleo de metformina en el tratamiento de pacientes jóvenes con DM tipo 1 e insulinresistencia: estudio randomizado y controlado

J. Hamilton, E. Cummings, V. Zdravkovic, D. Finegood, D. Daneman. "Metformin as an adjunct therapy in adolescents with type 1 diabetes and insulin resistance: a randomized controlled trial" *Diabetes Care* 2003; 26:138-143.

Objetivo

Evaluar si, en pacientes jóvenes con DM tipo 1, la adición de metformina al tratamiento con insulina mejora la sensibilidad a la misma y disminuye la HbA1C, la glucemia en ayunas, la dosis de insulina (U/kg/d) y el IMC.

Diseño y métodos

Se sometió a 27 pacientes diabéticos tipo 1 adolescentes, con elevadas dosis de insulina ($> 1\text{U/kg/d}$) y con mal control metabólico ($\text{HbA1C} > 8\%$), a tratamiento con metformina o placebo durante 3 meses. Se evaluó la sensibilidad a la insulina (mediante test de tolerancia a la glucosa FSIGT), la HbA1C, las dosis de insulina y el IMC al inicio y al final del tratamiento.

Resultados

Al inicio del estudio los valores medios de HbA1C fueron $9,2 \pm 0,9\%$, dosis de insulina $1,2 \pm 0,2\text{ U/kg/d}$, glucemia en ayunas $10,6 \pm 2,4\text{ mmol/l}$ e IMC $24,2 \pm 3,9\text{ kg/m}^2$, sin detectarse diferencias significativas entre los dos grupos. La dosis inicial de metformina fue de 500 mg/día con un incremento semanal de 500 mg hasta un máximo de 1.000 mg/día si el peso del sujeto era $< 50\text{ kg}$, de 1.500 mg/día para peso entre 50 y 75 kg y de 2.000 mg/día si el peso era $> 75\text{ kg}$. Al final del estudio la HbA1C fue $0,6\%$ menor en el grupo de metformina ($p < 0,05$), con necesidad de menos dosis de insulina (metformina $-0,14 \pm -0,1$ vs placebo $0,02 \pm -0,2\text{ U/kg/d}$) y mejoría en los niveles de glucemia plasmática en ayunas ($p < 0,05$), sin detectarse cambios significativos en el IMC ni en la sensibilidad a la insulina (medida por FSIGT) entre ambos grupos. Los episodios de hipoglucemia leves fueron más frecuentes en el grupo de metformina y no se observaron diferencias significativas con respecto a los eventos hipoglucémicos severos ni en la incidencia de trastornos gastrointestinales.

Conclusiones

El tratamiento con metformina disminuye la HbA1C así como la dosis de insulina, sin ganancia de peso asociada, en los diabéticos tipo 1 adolescentes con mal control metabólico. En este trabajo no se ha podido documentar si existen cambios en la sensibilidad a la insulina. Son necesarios estudios a largo plazo que confirmen si estos resultados se mantienen en el tiempo y qué pacientes se pueden beneficiar de este tratamiento combinado.

COMENTARIO

En la mayoría de pacientes con DM tipo 1 el defecto principal consiste en una falta de secreción de insulina por parte de las células β pancreáticas en el contexto de un trastorno

autoinmune. En la DM tipo 2 tanto la secreción como la acción de la insulina están alteradas. Los mecanismos de resistencia celular a la insulina incluyen, entre otros aspectos, alteraciones del receptor de la insulina así como anomalías post-receptor (las más frecuentes). Algunos autores postulan que esta resistencia está determinada genéticamente y se acentúa con la obesidad. Todavía no se conoce con exactitud el mecanismo a través del cual la metformina consigue disminuir los niveles de glucemia. Se sabe que disminuye la gluconeogénesis y glucogenólisis hepáticas y en menor medida produce un aumento de la captación periférica de la glucosa, fundamentalmente en músculo esquelético. En este estudio se plantea la posibilidad de que exista un cierto componente de insulinoresistencia en aquellos diabéticos tipo 1 que precisan elevadas dosis de insulina y a pesar de ello mantienen un mal control metabólico. Esto se podría explicar por factores genéticos (mutaciones en receptor de insulina), metabólicos (obesidad, glucotoxicidad, aumento de ácidos grasos libres, leptina), etc. En un trabajo previo, realizado con una muestra mayor y durante más tiempo, se vio que el efecto beneficioso de la terapia combinada metformina+insulina (mejoría de los niveles de HbA1c, disminución de las dosis de insulina) en estos pacientes era temporal. En cualquier caso, en España no está aprobado el uso de metformina en diabéticos tipo 1. Son necesarios más estudios, con mayores dosis de metformina y empleando determinaciones de la sensibilidad insulínica utilizando técnicas de *clamp*.

Bibliografía

1. Amiel SA, Sherwin RS, Simonson DC, Lauritano AA, Tamborlane WV. Impaired insulin action in puberty: a contributing factor to poor control in adolescents with diabetes. *N Engl J Med* 1986; 315: 215-219.
2. Cusi K, DeFronzo RA. Metformin: a review of its metabolic effects. *Diabetes Rev* 1998; 6:89-131.
3. Coscelli C, Palmari V, Saccardi F, Alpi O, Bonora E. Evidence that metformin addition to insulin induces an amelioration of glycaemic profile in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Current Therapeutic Research* 1984; 35:1058-64.
4. Janssen M, Rillaerts E, De Leeuw I. "Effects of metformin on haemorrhology, lipid parameters and insulin resistance in insulin-dependent diabetic patients (IDDM). *Biomed Pharmacother* 1991; 45: 363-367.
5. Walravens PA, Chase PH, Klingensmith GJ, Essison M, Cornell C, Monahan K. Low dose metformin in

adolescents with type 1 diabetes mellitus: a double-blind, controlled study. *American Diabetes Association 60th Scientific Sessions 2000*, Abstract 128.

6. Desmangles J, Buchlis JG, Shine B, Quattrin T. Is metformin a useful adjunct to insulin therapy in adolescents with type 1 diabetes in poor control? *Endocrine Society Meeting 2000*, Abstract 1833.

Juan José Gorgojo Martínez
Unidad de Endocrinología y Nutrición
Fundación Hospital Alcorcón

Prevalencia y comorbilidades de la intolerancia a la glucosa en niños y adolescentes obesos europeos

Diabetes Care 2003; 26(1):118.

Resumen

El aumento mundial en la prevalencia de obesidad infantil está alcanzando proporciones epidémicas y está asociada con un aumento de casos de diabetes tipo 2. La prevalencia de intolerancia a la glucosa y sus determinantes y la relación de factores de riesgo cardiovascular con niveles de glucemia y grado de obesidad fueron estudiados en niños con obesidad severa de origen europeo.

Diseño y métodos

Se realizó un test de tolerancia oral a la glucosa en un total de 710 niños obesos italianos de entre 6 y 18 años de edad, de los que 345 eran varones. La resistencia y secreción insulínica fueron estimadas utilizando el modelo de homeostasis (HOMA) para la insulinresistencia y el índice insulinógeno, respectivamente. Se midieron fibrinógeno, proteína C reactiva (PCR), lípidos y ácido úrico. Se utilizaron la glucemia a las 2 horas tras sobrecarga y el grado de obesidad como variables dependientes. Resultados: la prevalencia de intolerancia a la glucosa era del 4,5%. La resistencia insulínica ($p < 0,0001$), el deterioro de la secreción insulínica ($p < 0,0001$) y la tensión arterial diastólica ($p < 0,05$) estaban asociadas de forma significativa e independiente a los valores de glucemia a las 2 horas de la sobrecarga de glucosa.

El grado de obesidad no se relacionaba con la resistencia a la insulina, pero se relacionaba de forma independiente con proteínas inflamatorias, ácido úrico y tensión arterial sistólica, valores que eran frecuentemente anormales en esta población.

Conclusiones

En estos niños obesos severos, tanto la resistencia a la insulina como el descenso de la secreción de la misma contribuyen a la elevación de la glucemia y el grado de obesidad se relaciona con factores de riesgo cardiovascular independientemente de la insulinresistencia.

COMENTARIO

La prevalencia de la obesidad infantil ha alcanzado en los países desarrollados proporciones epidémicas tal como ocurre en el caso de los adultos. Este incremento se ha asociado con una mayor incidencia de diabetes tipo 2 en la población infanto-juvenil. La etnia es uno de los factores que determinan un mayor riesgo para desarrollarla. En este estudio se pretende determinar, a partir de una población europea italiana, la prevalencia de diabetes tipo 2 en los niños y adolescentes con obesidad severa. Se evaluaron antecedentes personales (peso al nacer, inicio de la obesidad) y familiares de obesidad y diabetes. El diagnóstico de obesidad se estableció según las tablas de Cole, se valoró obesidad visceral (circunferencia de cintura) y estadio puberal (Tanner). Se realizaron determinaciones de factores de riesgo cardiovascular (tensión arterial, lípidos, ácido úrico, fibrinógeno y PCR). El test de tolerancia se realizó tras 12 horas de ayuno con 1,75gr de glucosa por kg de peso, midiéndose la glucemia a las 2 horas. La resistencia a insulina se estimó por HOMA y la función de la célula beta, por el índice insulinógeno.

Tras el análisis de resultados y la realización del análisis multivariante, se obtienen las siguientes conclusiones:

- El tiempo medio de duración de la obesidad fue de 7 años. El 61% de los niños tenían historia familiar de obesidad y el 54%, de diabetes, y se encontró una asociación positiva entre el peso al nacer y el grado de obesidad. Los niños presentaron más riesgo de obesidad que las niñas.

- La prevalencia de intolerancia a hidratos de carbono era del 4,5% y la de obesidad del 0,2%, cifras sensiblemente inferiores a las comunicadas en otros estudios. Se vio además que el valor de la glucemia post-sobrecarga se correlacionaba de forma independiente con un descenso en la sensibilidad y la secreción de insulina.
- El porcentaje de niños y niñas con TAS por encima del percentil 95 era del 25 y 29%, respectivamente, mientras que para la tensión arterial diastólica era del 13 y 17%. Existe una relación independiente de la TAS con el grado de obesidad y de la TAD con la glucemia a las 2 horas de la sobrecarga.
- El 10% de la población presentaban valores anormales de triglicéridos, el 52%, de HDL colesterol y el 15%, de tensión arterial.

En resumen, además de presentar los datos de prevalencia de IGT o DM tipo 2 en un grupo de niños obesos europeos, este estudio sugiere que los factores de riesgo cardiovascular se pueden relacionar de forma independiente con la glucemia post-sobrecarga y el grado de obesidad.

Bibliografía

1. Chinn J, Rona RJ. Prevalence and trends in overweight and obesity in three cross sectional studies of British children. 2001; *BMJ* 322:24.
2. Ericksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Size at birth, childhood growth and obesity in adult life. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:735.
3. Center for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics 2000. CDC Growth Charts:United States. <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/nhanes/growthcharts/bmiage.txt>
4. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000;320:1240-3.

Ana Isabel Jiménez Millán
Unidad Obesidad
HGU Gregorio Marañón
Madrid

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. Prandin 0,5 mg, comprimidos. Prandin 1 mg, comprimidos. Prandin 2 mg, comprimidos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene respectivamente: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg de repaglinida. **FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos. Los comprimidos de repaglinida son blancos (Prandin 0,5 mg Comprimidos), amarillos (Prandin 1 mg Comprimidos) o rojos (Prandin 2 mg Comprimidos), redondos y convexos y van marcado con el logotipo de Novo Nordisk (toro Apis). **DATOS CLÍNICOS.** Indicaciones terapéuticas. Repaglinida está indicada en pacientes con diabetes Tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente (DMND)) cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. Repaglinida también está indicada en combinación con metformina en pacientes diabéticos Tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola. El tratamiento debe iniciarse como un complemento de la dieta y ejercicio para disminuir la glucosa en sangre relacionada con las comidas. **Posología y forma de administración.** Repaglinida se administra preprandialmente y se ajusta la dosis individualmente para optimizar el control glucémico. Aparte del autocontrol usual ejercido por el propio paciente del nivel de glucosa en sangre y/o orina, el médico deberá controlar periódicamente la glucosa en sangre del paciente para determinar la mínima dosis eficaz para el paciente. Además, los niveles de hemoglobina glicosilada son también útiles para controlar la respuesta del paciente al tratamiento. El control periódico es necesario para detectar un efecto hipoglucemiante inadecuado a la dosis máxima recomendada (es decir fallo primario) y la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un período inicial eficaz (es decir fallo secundario). En pacientes diabéticos Tipo 2 controlados normalmente mediante dieta, que sufren una falta transitoria de control, puede resultar suficiente administrar repaglinida en períodos cortos. Repaglinida debe tomarse antes de las comidas principales (es decir, preprandialmente). **Dosis inicial.** La dosis deberá ser determinada por el médico según las necesidades del paciente. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg. Deben pasar una o dos semanas entre las fases de ajuste de dosis (determinadas por la respuesta de la glucosa en sangre). Si los pacientes han recibido otro hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg. **Mantenimiento.** La dosis individual máxima recomendada es de 4 mg tomada con las comidas principales. La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg. **Grupos específicos de pacientes.** Repaglinida se excreta principalmente por la bilis y por lo tanto, la excreción no está afectada por trastornos renales. Solo el 8% de una dosis de repaglinida se elimina por los riñones y el aclaramiento plasmático total del producto disminuye en pacientes con trastornos renales. Como los pacientes diabéticos con trastornos renales tienen una mayor sensibilidad a la insulina, se debe tener cuidado al fijar la dosis a estos pacientes. No se han realizado estudios clínicos en pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia hepática. Ver sección 4.4. En pacientes debilitados o desnutridos, la dosis inicial y la de mantenimiento deben ser fijadas de forma moderada y se requiere un cuidadoso ajuste de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas. **Pacientes que reciben otros hipoglucemiantes orales (OHA).** Es posible pasar directamente a los pacientes de un tratamiento con otros hipoglucemiantes orales a repaglinida. Sin embargo, no existe una relación de dosis exacta entre repaglinida y otros hipoglucemiantes orales. La dosis inicial máxima recomendada para los pacientes que pasan a repaglinida es de 1 mg, administrada antes de las comidas principales. Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina cuando con sola no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia. **Contraindicaciones de pacientes** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. No se han realizado estudios clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años o en pacientes mayores de 75 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos grupos de pacientes. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Se sabe que ciertos medicamentos influyen sobre el metabolismo de la glucosa, y por lo tanto el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones. Las siguientes sustancias pueden potenciar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: otros medicamentos antidiabéticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), β -bloqueantes no selectivos, inhibidores-ECA enzima angiotensina-convertasa, salicatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), octreotida, alcohol y esteroides anabolizantes. **Las siguientes sustancias pueden reducir el efecto hipoglucemiante de repaglinida:** anticonceptivos orales, tiazidas, corticosteroides, danazol, hormonas tiroideas y simpatomiméticos. Los β -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas hipoglucémicos. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida. Cuando los pacientes que reciben repaglinida toman o dejan de tomar estos medicamentos, deben ser observados atentamente por si experimentan cambios en el control glucémico. Repaglinida no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de la digoxina, teofilina o warfarina en estado estable, cuando se administró a pacientes voluntarios sanos. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de estos compuestos para la coadministración con repaglinida. La coadministración de otros compuestos metabolizados por CYP3A4, tales como cimetidina, nifedipina y estrógeno, no alteró significativamente la absorción y disposición de repaglinida durante el tratamiento con dosis múltiples en sujetos sanos. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la simvastatina no alteró la exposición a repaglinida. Sin embargo, la media Cmax aumentó un 25% con una variabilidad muy alta (95% CI 0,95-1,68). La importancia clínica de este hecho no está clara. En un estudio del efecto de ketoconazol, un prototipo de inhibidores potentes y competitivos de CYP3A4, sobre la farmacocinética de repaglinida, en sujetos sanos. La coadministración de 200 mg de ketoconazol aumentó la repaglinida (AUC) un 15% y Cmax un 16%. Los datos indican que la disposición farmacocinética de repaglinida no se altera cuando se coadministran los medicamentos mencionados. Sin embargo, la coadministración de claritromicina, un inhibidor del mecanismo de CYP3A4, con repaglinida puede aumentar la exposición y potenciar el efecto reductor de glucosa en sangre de repaglinida. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la coadministración de 250 mg de claritromicina aumentó la repaglinida (AUC) un 40% y Cmax un 67% y aumentó el incremento medio AUC de insulina en suero un 51% y la concentración máxima un 61%. No está claro el mecanismo exacto de esta interacción. Cuando se utiliza repaglinida junto con otros medicamentos que se secretan principalmente por la bilis igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial. **Embarazo y lactancia.** No hay estudios de repaglinida en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de repaglinida en mujeres embarazadas. Hasta la fecha, se ha visto que repaglinida no es teratogénica en estudios en animales. Se observó embriotoxicidad, desarrollo anormal de miembros en fetos y recién nacidos en ratas expuestas a dosis elevadas en el último período del embarazo y durante la lactancia. Se detecta repaglinida en la leche de animales experimentales. Por este motivo, debe evitarse la toma de repaglinida durante el embarazo y no debe utilizarse en mujeres en período de lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Se debe informar a los pacientes que tomen precauciones para evitar hipoglucemias mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes cuya percepción de los síntomas de aviso de hipoglucemia es escasa o inexistente o que tienen frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debe evaluarse la conveniencia de conducir. **Reacciones adversas** En base a la experiencia con repaglinida y con otros hipoglucemiantes se han observado las siguientes reacciones adversas: La frecuencia se define como: poco frecuentes (>1/10.000, <1/1.000) y muy poco frecuentes (<1/10.000). **Trastornos metabólicos y nutricionales.** Poco frecuentes: Hipoglucemia. Al igual que ocurre con otros hipoglucemiantes, se han observado reacciones hipoglucémicas tras la administración de repaglinida. Estas reacciones suelen ser leves y se controlan fácilmente mediante la ingestión de hidratos de carbono. Si son graves, puede ser necesaria una infusión de glucosa. Como en cualquier terapia diabética, la aparición de tales reacciones depende de factores individuales como hábitos dietéticos, dosis, ejercicio físico y estrés (ver sección 4.4 "Advertencias y precauciones especiales de empleo"). Después de la comercialización se ha informado de casos de hipoglucemia en pacientes tratados concomitantemente con metformina o tiazolidindona. **Trastornos gastrointestinales.** Poco frecuentes: Dolor abdominal y náuseas. Muy poco frecuentes: Diarrea, vómitos y estreñimiento. Se han manifestado trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento en ensayos clínicos. El número y la gravedad de tales síntomas no difiere de los efectos observados con otros secretagogos orales de insulina. **Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel.** Poco frecuentes: Alergia. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cutánea como picor, erupciones cutáneas y urticaria. No hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con sulfonilureas debido a la diferencia de la estructura química. **Trastornos visuales.** Muy poco frecuentes: trastornos visuales. Los cambios de los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Tales trastornos se han observado sólo en muy pocos casos después de iniciarse el tratamiento con repaglinida. Estos casos no dieron lugar a suprimir el tratamiento con repaglinida en ensayos clínicos. **Trastornos hepáticos.** Muy poco frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas. En casos aislados, se ha manifestado un aumento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con repaglinida. La mayor parte de los casos fueron leves y transitorios, y muy pocos pacientes suprimieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas. En casos muy raros se ha observado disfunción hepática grave, sin embargo, otras circunstancias estuvieron presentes en estos casos y no se ha establecido una relación causal con repaglinida. **Sobredosis.** Repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg, cuatro veces al día, durante un período de 6 semanas. No se presentaron problemas de seguridad. Ya que en este estudio se evitó la hipoglucemia gracias a un aumento de la ingestión de calorías, una sobredosis relativa puede producir una reducción exagerada del nivel de glucosa con el desarrollo de síntomas hipoglucémicos (mareos, sudor, temblores, cefaleas, etc.). Si se presentan estos síntomas, deberán tomarse las medidas adecuadas para corregir la hipoglucemia (hidratos de carbono orales). Los casos más graves de hipoglucemia con convulsiones, pérdida de consciencia o coma, deben tratarse con glucosa intravenosa. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: Derivado del ácido carbanilmetilbenzoico. (Código ATC: A 10B X02). Repaglinida es un nuevo secretagoggo oral de acción corta. La repaglinida reduce inmediatamente el nivel de glucosa en sangre, estimulando la secreción de insulina del páncreas, un efecto que depende de la función de las células β de los islotes pancreáticos. La repaglinida cierra los canales potásicos ATP-dependientes de la membrana de las células β , vía una proteína diana diferente de la de otros secretagogos. Esto despolariza las células β , produciendo una apertura de los canales de calcio. El consiguiente aumento del flujo de calcio estimula la secreción de insulina de las células β . En los pacientes con diabetes Tipo 2, la respuesta insulínica a una comida apareció dentro de los 30 minutos después de tomar una dosis oral de repaglinida, produciendo un efecto hipoglucemiante durante toda la comida. El aumento del nivel de insulina no permaneció después de la comida. Los niveles plasmáticos de repaglinida disminuyeron rápidamente y se observaron bajas concentraciones plasmáticas del medicamento en pacientes con diabetes Tipo 2 a las 4 horas de la administración. Una reducción dosis-dependiente de la glucosa en sangre se demostró en pacientes con diabetes Tipo 2 al recibir dosis de 0,5 a 4 mg de repaglinida. Los resultados procedentes de estudios clínicos han indicado que la dosificación óptima se consigue en relación con las comidas principales (dosificación preprandial). Las dosis se toman generalmente en los 15 minutos previos a la comida, pero puede variarse desde inmediatamente antes de la comida hasta 30 minutos antes de la comida. **Propiedades farmacocinéticas.** Repaglinida se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, produciendo un aumento rápido de la concentración plasmática del medicamento. El pico plasmático se produce una hora después de la administración. Después de alcanzar el nivel máximo, la concentración plasmática disminuye rápidamente, eliminándose la repaglinida entre las 4-6 horas. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 1 hora. La farmacocinética de repaglinida está caracterizada por una biodisponibilidad absoluta media de un 63% (CV 11%), un bajo volumen de distribución, 30 L (consecuente con la distribución en el fluido intracelular) y una rápida eliminación de la sangre. En los ensayos clínicos se ha detectado una elevada variabilidad interindividual (60%) en las concentraciones de repaglinida en plasma. La variabilidad intraindividual es de baja a moderada (35%) y como la repaglinida debe ajustarse con relación a la respuesta clínica, la eficacia no está afectada por la variabilidad interindividual. La exposición a repaglinida está aumentada en pacientes con insuficiencia hepática y en pacientes diabéticos Tipo 2 de edad avanzada. El AUC (SD) tras una dosis única de 2 mg (4 mg en pacientes con insuficiencia hepática), fue 31,4 ng/ml x hr (28,3) en voluntarios sanos, 304,9 ng/ml x hr (228,0) en pacientes con insuficiencia hepática, y 117,9 ng/ml x hr (83,8) en pacientes diabéticos Tipo 2 de edad avanzada. Después de un tratamiento de 5 días con repaglinida (2mg x 3/día) en pacientes con trastorno grave de la función renal (aclaramiento de creatinina: 20-39 ml/min), los resultados mostraron un significativo aumento de la exposición (AUC) y de la vida media (t1/2), que se duplicaron en comparación con sujetos con función renal normal. La repaglinida está altamente ligada a las proteínas plasmáticas de los seres humanos (superior a un 98%). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de repaglinida, cuando ésta se administró 0, 15 ó 30 minutos antes de una comida o en ayunas. La repaglinida se metaboliza casi totalmente y no se ha identificado ningún metabolito con efecto hipoglucemiante clínicamente relevante. La repaglinida y sus metabolitos se excretan principalmente por medio de la bilis. Una pequeña fracción (inferior a un 8%) de la dosis administrada aparece en orina, preliminarmente como metabolitos. Menos de un 1% del medicamento precursor se recupera en heces. **Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos no revelaron un riesgo especial para los seres humanos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico. **DATOS FARMACÉUTICOS.** Lista de excipientes. Celulosa microcristalina (E460). Difosfato de calcio, anhídrido. Almidón de maíz. Amberflita (poliacrilato potásico). Povidona (polivídon). Glicerol 85%. Estearato de magnesio. Meglumina. Poloxamer. Óxido de hierro, rojo (E172). **Incompatibilidades.** No aplicable. **Período de validez.** 5 años. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el envase original y mantener el envase bien cerrado para preservarlo de la humedad. **Naturaleza y contenido del recipiente.** El envase de los comprimidos es un frasco (polietileno de alta densidad blanco) con un tapón con rosca blanco (polipropileno), y contiene 100 ó 500 comprimidos, respectivamente. El blister (aluminio/aluminio) contiene 30, 90, 120 ó 360 comprimidos, respectivamente. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases. **Instrucciones de uso y manipulación.** No aplicable. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novo Nordisk A/S. Novo Allé, 2880 Bagsværd, Dinamarca. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/00/162/013-018. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 29 Enero 2001. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10-09-2002. **PRESENTACIÓN Y PVP.** Prandin 0,5 mg Comprimidos: envase con 90 comprimidos PVP/IVA: 19,95 € Prandin 1 mg Comprimidos: envase con 90 comprimidos PVP/IVA: 20,68 € Prandin 2 mg Comprimidos: envase con 90 comprimidos PVP/IVA: 21,56 € Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.

Bibliografía

1. Culy C.R. and Jarvis B. Drugs 2001; 61 (11): 1625-1662. 2. Gujjo J. et al. Endocrinol Nutr 2002; 49 (7): 217-221. 3. Schumacher S. et al. Eur J Clin Pharmacol 2001; 57 (2): 147-152. 4. Van Gaal L.F. et al. Diabetes Research and Clinical Practice 2001; 53: 141-148.



LABORATORIOS MENARINI, S.A.

Alfons XII 587
Tel. 93 462 88 00 Fax 93 462 88 20
e-mail: info@menarini.es - www.menarini.es
E-08018 Badalona (Barcelona)

PRANDIN®
Repaglinida

Al ritmo de cada paciente

www.dmtipo2.com

Aportando un tratamiento que se adapta a las necesidades de cada paciente

**CON
FLEXIBILIDAD**

Prandin®: 1 toma antes de cada comida principal ⁽¹⁾



A diferencia de las sulfonilureas, con **Prandin®** el paciente puede variar el horario de una comida sin que aumente el riesgo de hipoglucemia ^{(1)*}

* Si se omite una comida, debe omitirse la toma de Prandin®

Aportando un tratamiento seguro

Prandin® reduce 6 veces los episodios de hipoglucemias frente a sulfonilureas ⁽²⁾

Prandin® se puede administrar en pacientes con insuficiencia renal grave ⁽³⁾

Aportando un tratamiento eficaz

Prandin® reduce significativamente:

- la glucemia postprandial **-112 mg/dl** ⁽⁴⁾
- la HbA_{1C} **-2,1% Hb** ⁽⁴⁾
- la glucemia basal **-70,9 mg/dl** ⁽⁴⁾

 **PRANDIN®**
Repaglinida
Al ritmo de cada paciente

Posolog'a

| | Tratamiento nuevo | Sustituci—n de sulfonilureas | Asociaci—n con metformina |
|---|--|------------------------------|---------------------------|
| Inicio de tratamiento | Un comprimido 0,5mg | Un comprimido 1mg | Un comprimido 1mg |
| | Antes de cada comida | | |
| Continuaci—n hasta el control glucŽmico | Incrementar las dosis hasta un m'ximo de 4 mg por toma 16 mg por d'a | | |
| | Dosificaci—n preprandial | | |

0,5 mg / 90 comp / 19,95

1 mg / 90 comp / 20,68

2 mg / 90 comp / 21,56

 **PRANDIN**
Repaglinida
Al ritmo de cada paciente
www.dmtipo2.com