

# DIABETOLOGÍA AL DÍA

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

## SUMARIO

---

Cirugía bariátrica como tratamiento curativo de la diabetes mellitus tipo 2

Implicaciones del "United Kingdom Prospective Diabetes Study"

Un nuevo subtipo de diabetes autosómica dominante atribuible a una mutación en el gen del receptor 1 de la sulfonilurea

Tratamiento multifactorial y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Efecto de la repaglinida en la secreción de insulina y el estrés oxidativo en pacientes diabéticos tipo 2

Optimización de la terapia con secretagogo de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: estudio aleatorizado, doble ciego con repaglinida

© De los textos: los autores, 2003

Coordinación editorial:

Jarpyo Editores

Antonio López Aguado, 4

28029 Madrid

e-mail: [editorial@jarpyo.es](mailto:editorial@jarpyo.es)

[www.jarpyo.es](http://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 3 • Julio 2003 • Páginas 25-36

## Cirugía bariátrica como tratamiento curativo de la diabetes mellitus tipo 2

Rubino F, Gagner M, FACS, FRCSC. "Potential of surgery for curing type 2 diabetes mellitus." *Annals of Surgery* 2002; 236: 554-559.

### Introducción

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad que afecta a 150 millones de personas en el mundo. Aunque la incidencia de complicaciones asociadas se puede reducir con un control estricto de la glucemia, las terapias actuales no son capaces de conseguir la curación. Algunas de las intervenciones quirúrgicas indicadas en el tratamiento de la obesidad mórbida no sólo consiguen una pérdida significativa de peso sino que, además, mejoran e incluso curan enfermedades asociadas como la diabetes mellitus tipo 2.

### Objetivo

Revisar el efecto de la cirugía bariátrica en la diabetes mellitus tipo 2, analizar qué mecanismos podrían explicar la curación de esta patología tras la cirugía y valorar si estaría indicado con este fin en sujetos diabéticos sin obesidad mórbida.

### Métodos

Se ha realizado una revisión de la literatura sobre los efectos de la cirugía en el metabolismo hidrocarbonado.

### Resultados

En distintas series de pacientes sometidos a *by-pass* gástrico y derivación biliopancreática, con un seguimiento a largo plazo, se ha observado que en el 80-100% de los sujetos diabéticos se consiguen valores normales de glucemia, insulina y hemoglobina glicosilada a los pocos días de la intervención. Esto es debido a cambios en la secreción de hormonas gastrointestinales. También

### SUMARIO

- 25 *Cirugía bariátrica como tratamiento curativo de la diabetes mellitus tipo 2*
- 27 *Implicaciones del "United Kingdom Prospective Diabetes Study"*
- 29 *Un nuevo subtipo de diabetes autosómica dominante atribuible a una mutación en el gen del receptor 1 de la sulfonilurea*
- 30 *Tratamiento multifactorial y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*
- 32 *Efecto de la repaglinida en la secreción de insulina y el estrés oxidativo en pacientes diabéticos tipo 2*
- 34 *Optimización de la terapia con secretagogo de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: estudio aleatorizado, doble ciego con repaglinida*

### 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*

se ha observado la remisión de la diabetes en pacientes no obesos sometidos a este tipo de cirugía por otra causa.

## Conclusiones

El *by-pass* gástrico y la derivación biliopancreática consiguen el control de la diabetes como un efecto primario, sin relación con la pérdida de peso. Aunque son necesarios estudios controlados para demostrar la eficacia en sujetos no obesos, el *by-pass* gástrico se vislumbra como opción terapéutica de la diabetes mellitus tipo 2.

## COMENTARIO

**A**ctualmente la diabetes mellitus tipo 2 es un problema de salud epidémico que afecta a 150 millones de personas en el mundo y para el cual carecemos de tratamiento curativo. Además se espera que este número aumente de manera exponencial en las próximas décadas. Estudios recientes han puesto de manifiesto que el control estricto de la glucemia conlleva una menor tasa de complicaciones pero las terapias actuales como dieta, ejercicio, terapia conductual, antidiabéticos orales e insulina pocas veces mantienen al paciente en valores de euglucemia.

La obesidad mórbida, definida como IMC >40 según la clasificación de la SEEDO, es una enfermedad con una elevada morbimortalidad asociada. El incremento de la mortalidad está fundamentalmente relacionado con los problemas cardiovasculares pero no se deben desdeñar otras patologías relacionadas como la hipertensión o la diabetes. La obesidad aparece en más del 75% de los diabéticos y se ha convertido en el factor de riesgo más importante para padecer DM tipo 2, aunque no sea imprescindible la obesidad para ser diabético, ni lleve siempre la obesidad a padecerla.

La cirugía bariátrica está indicada en sujetos con IMC > 40 ó > 35 con comorbilidades asociadas. El *by-pass* gástrico y la derivación biliopancreática no sólo producen una disminución significativa del peso sino también una notable mejoría de las enfermedades asociadas como la diabetes. En el 80-100% de los sujetos intervenidos se

consigue, a los pocos días y de forma mantenida, la normalización de los niveles de glucosa, insulina y hemoglobina glicosilada. Este tipo de intervenciones parece que restauran la sensibilidad a la insulina, previenen la progresión de intolerancia a la glucosa a diabetes y disminuyen la mortalidad asociada. La pérdida de peso y la disminución de la ingesta tras la cirugía no explican estos efectos ya que se observan a los pocos días de la cirugía, cuando el peso apenas ha variado, y no se obtienen con otras técnicas como las gastroplastias. El *by-pass* gástrico y la derivación biliopancreática tienen en común la exclusión del tránsito alimentario del duodeno y de parte del yeyuno. Según los autores del artículo, en los sujetos diabéticos existe un desequilibrio entre anti-incretinas e incretinas a favor de las primeras. Se trata de hormonas que se producen en el intestino. Las anti-incretinas, secretadas en el intestino proximal, interfieren con la acción de la insulina y se relacionan con el desarrollo de resistencia insulínica, intolerancia a la glucosa y diabetes. Tras la cirugía, la presentación de material poco digerido en el íleo provoca un aumento de la producción de incretinas (*glucagon-like peptide 1*, *insulin-like growth factor 1*, *gastroinhibitory peptide*) mejorando la acción de la insulina. Estos efectos sobre el metabolismo hidrocarbonado también se han observado en sujetos diabéticos no obesos intervenidos por otras patologías. Además, en ambas técnicas también se observa una disminución de los niveles de leptina tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

Aunque el mecanismo fisiopatológico exacto es todavía desconocido y son necesarios estudios controlados, quizás en un futuro ciertas técnicas de cirugía bariátrica como el *by-pass* gástrico (eficaz, fácil de realizar y con menos efectos secundarios que las técnicas mixtas), se incluyan en las opciones terapéuticas de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 obesos o no obesos.

## Bibliografía

1. UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPD 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
2. Cowan GS, Buffington CK. Significant changes in blood pressure, glucose, and lipids with gastric bypass surgery. *World J Surg* 1998; 22:987-992.

3. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald KG, et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus: could it be a disease of the foregut? *Ann Surg* 1998; 227: 637-644.
4. Pories WJ, MacDonald KG, Morgan EJ, et al. Surgical treatment of obesity and its effects on diabetes: 10-y follow-up. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 582S-585S.
5. Naslund E, Backman L, Holst JJ et al. Importance of small bowel peptides for the improved glucose metabolism 20 years after jejunoileal bypass for obesity. *Obes Surg* 1998; 8:253-260.

**Ana Zugasti Murillo**

Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón  
Madrid

---

## Implicaciones del "United Kingdom Prospective Diabetes Study"

Anonymous. *Diabetes Care*. Alexandria. 2003; 26:28.

En el presente artículo se lleva a cabo un comentario sobre las conclusiones del estudio UKPDS, así como una valoración de las implicaciones del mismo.

Es imprescindible resaltar en primer lugar la relevancia de este estudio centrado en el aspecto terapéutico de la diabetes y que valora el vínculo existente entre los niveles de glucemia plasmática y el desarrollo de complicaciones crónicas.

### COMENTARIO

**E**l UKPDS es el estudio prospectivo más amplio y prolongado realizado en pacientes diabéticos tipo 2: se reclutaron 5.102 pacientes

con diagnóstico reciente en 23 centros del RU entre 1977 y 1991, con un seguimiento durante 10 años. Su objetivo es la valoración de los posibles beneficios clínicos con el uso del tratamiento intensivo en cuanto a control de los niveles glucémicos y las ventajas o desventajas de los distintos tratamientos farmacológicos utilizados. El estudio, además, permitió hacer una valoración de los beneficios del control estricto de las cifras de tensión arterial (TA) en este tipo de diabéticos, y las variaciones entre las diversas opciones farmacológicas.

Este grupo de trabajo de Genuth et al realiza un análisis del estudio y sus implicaciones en 9 puntos:

**1. Conducción del estudio.** Se ha dirigido el estudio con unos protocolos preespecificados con una adecuada randomización de los pacientes que asegura la posibilidad de extrapolación a la población general. Se intentó llevar a cabo una comparación de los efectos del tratamiento con 4 diferentes monoterapias (clorpropamida, gliburida, metformina -en obesos- e insulina) frente a un grupo control en tratamiento dietético, apareciendo durante el estudio 2 problemas fundamentales: 1. Incapacidad de los fármacos orales para conseguir el objetivo del tratamiento intensivo (glucemia basal en ayunas, GBA < 108 mg/dl ó 6 mmol/l), haciéndose necesaria la asociación de SU con metformina o insulina para lograrlo; 2. Variaciones de las necesidades terapéuticas para lograr el objetivo de control e incorporación escalonada de los pacientes a los grupos de tratamiento lo que dificulta la discriminación de los efectos específicos de cada fármaco.

**2. Contribución en el conocimiento sobre las complicaciones diabéticas.** Ha permitido confirmar la existencia de una relación entre la hiperglucemia y el desarrollo de microangiopatía. La hiperglucemia ejerce su efecto tóxico independientemente de la causa y la etapa de aparición (tipo 1: temprana o tipo 2: tardía). El UKPDS también ha demostrado la asociación entre enfermedad cardiovascular e hiperglucemia, sin poder aclarar el papel que ésta desempeña ya que no se demuestra un menor riesgo de eventos isquémicos en el grupo de tratamiento intensivo frente al de tratamiento convencional.

**3. Recomendaciones.** En base a los resultados obtenidos en el UKPDS, se han fijado unos objetivos de control recomendados para reducir o retrasar las complicaciones tardías de la diabetes: cifra de HbA1c menor 7,0% y cifras de tensión arterial inferiores a 130/85 mmHg.

**4. Riesgos del control estricto.** La terapia intensiva supone un ligero aumento del riesgo de hipoglucemia que no debe alterar el intento de aproximar la cifra de HbA1c a la normalidad. No se ha podido encontrar un claro incremento de complicaciones cardiovasculares asociado al aumento de peso e insulinemia que el tratamiento intensivo supone.

**5. Diferencias entre diversos tipos de terapias intensivas.** No existe un mayor riesgo de arteriosclerosis o macroangiopatía asociado al aumento de peso y de los niveles plasmáticos de insulina (por SU o insulina) que conllevan el tratamiento intensivo frente a la terapia convencional.

**6. Papel y resultados de la metformina en la terapia intensiva del UKPDS.** La inconsistencia de los resultados obtenidos deja cierto grado de incertidumbre sobre los efectos de la metformina en pacientes obesos, pues al contrario que con sulfonilureas e insulina, la disminución del riesgo de isquemia coronaria no va acompañada de reducción de la incidencia de microangiopatía. Se cree que la acción de las biguanidas sobre el síndrome de resistencia insulínica y sobre el peso corporal podría explicar estos hallazgos, pero sería necesaria su confirmación en estudios específicamente diseñados.

**7. Control tensional.** Se evidenció una disminución significativa del riesgo de eventos macrovasculares y microvasculares (hasta cifras similares a las de la población general) con cifras de tensión arterial por debajo de 144/82 mmHg, independientemente del control glucémico. Por ello se recomienda una mayor intensificación del tratamiento si coexisten HTA e hiperglucemia. No se encontraron diferencias en cuanto a efectividad y seguridad entre el tratamiento con IECA o beta-bloqueantes adrenérgicos para el control de hipertensión no complicada, sin diferencias significativas en microalbuminuria o proteinuria.

**8. Grado de control en diabetes tipo 2.** Es frecuente la existencia de complicaciones microvasculares o enfermedad cardiovascular en el momento del diagnóstico de diabetes tipo 2, sobre todo en pacientes de edad avanzada que con mayor frecuencia suelen presentar comorbilidades como hipertensión o dislipemia. En EE.UU. la mayor prevalencia de diabetes tipo 2 corresponde a una población más joven que en Europa y se asocia con una mayor prevalencia de nefropatía diabética

**9. Aplicaciones.** Este estudio, realizado hace 10 años, ha demostrado que con el correcto uso de los tratamientos habituales de la práctica clínica para el paciente diabético y un adecuado seguimiento se puede conseguir una cifra media de HbA1c aceptable o, lo que es igual, un adecuado control glucémico. Entre los resultados del estudio, se consiguió una HbA1c media de 7,0% con tratamiento intensivo y de 7,9% con tratamiento convencional en el grupo de pacientes que participaron en el estudio, siendo la HbA1c inicial promedio de 9,1%.

Es un importante estudio que prueba el valor del control metabólico en los diabéticos, y deja ahora en manos de los profesionales de la salud la responsabilidad de un tratamiento agresivo de la diabetes tipo 2 y de los propios pacientes la de asumir la seriedad del control de su enfermedad.

Quedan, sin embargo, algunas respuestas sin resolver para un futuro como son: 1) los beneficios de los nuevos fármacos hipoglucemiantes del mercado no evaluados en el UKPDS, 2) los riesgos y beneficios del tratamiento intensivo en pacientes con complicaciones avanzadas de la diabetes, 3) los riesgos y beneficios del control glucémico en pacientes que ya padecen enfermedad cardiovascular; 4) queda pendiente todavía demostrar o descartar la relación casual entre la elevación de los niveles altos de glucemia y la enfermedad cardiovascular y la falta de disminución del riesgo con tratamiento intensivo.

## Bibliografía

1. Genuth S: A case for Nood glucose control. *Adv Int Med* 1995; 40:573-623.

2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
3. UK Prospective Diabetes Study Group Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837-853, 1999.
4. UK Prospective Diabetes Study Group Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in over weight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 352:854-865, 1999E.
5. UK Prospective Diabetes Study Group Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 38) *BMJ* 1998; 317:703-713.
6. UK Prospective Diabetes Study Group Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of both macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS 39). *BMJ* 1998; 317:713-720.

**Paloma Bacarizo Aparicio**

HGU Gregorio Marañón  
Madrid

lina inducida por la glucosa en la célula beta pancreática. Hemos descrito una mutación heterocigota -E1506K- en el gen (ABCC8) del receptor 1 de la sulfonilurea (SUR1) en una familia finlandesa que producía hiperinsulinemia congénita por reducción de la actividad del canal KATP. Pretendemos caracterizar el metabolismo glucídico en adultos heterocigotos para la mutación E1506. *Métodos:* se valoraron en 11 sujetos heterocigotos para la mutación E1506 y en 19 controles la tolerancia a la glucosa (a través de una prueba de tolerancia oral), la secreción insulínica (con un test intravenoso de tolerancia y un clamp hiperglucémico) y la sensibilidad a la insulina con un clamp euglicémico hiperinsulinémico. *Hallazgos:* de los sujetos heterocigotos para la mutación E1506K, cuatro tenían diabetes, cinco intolerancia a la glucosa, uno glucosa alterada en ayunas y uno tolerancia normal. Aunque la primera fase de secreción insulínica inducida por la glucosa era normal en niños heterocigotos por debajo de un año, ésta caía rápidamente tras la pubertad y estaba prácticamente abolida en la edad adulta. Es más, estos sujetos tenían una reducción significativa de la secreción máxima de insulina estimulada por glucosa durante el *clamp* hiperglucémico. La sensibilidad a la insulina era normal en los portadores que no tenían diabetes, y reducida en un 15% en los diabéticos. *Conclusiones:* la sustitución heterocigota E1506K del gen SUR1 causa hiperinsulinismo en la infancia, pérdida de la capacidad de secreción de insulina en los adultos jóvenes y diabetes en la edad media. Esta variante representa un nuevo subtipo de diabetes autosómica dominante.

## Un nuevo subtipo de diabetes autosómica dominante atribuible a una mutación en el gen del receptor 1 de la sulfonilurea

Huopio H, Otonkoski T, Vauhkonen I, Reimann F, Ashcroft FM, Laakso M. "A new subtype of autosomal dominant diabetes attributable to a mutation in the gene for sulfonilurea receptor 1." *Lancet* 2003; 61:301.

### Introducción

Los canales ATP dependientes de potasio (KATP) son los principales reguladores de la secreción de insu-

### COMENTARIO

**E**l porcentaje de casos de diabetes mellitus de causa genética identificada no supera el 5% del total de los casos, correspondiendo la mayoría de ellos al denominado tipo MODY (*Maturity Onset Diabetes of Youth*). Se trata de un tipo de diabetes de transmisión autosómico dominante y que se caracteriza por la aparición de déficit insulínico en edades jóvenes de la vida. Aunque hay descritas hasta seis mutaciones responsables, las más frecuentes se localizan en los cromosomas 12, 7 y 20, con afectación de la glucocinasa en el caso del MODY 2 y del HNF (*Hepatocyte Nuclear Factor*) en los MODY 1 y 3.

La mutación E1506 del receptor tipo 1 de la sulfonilurea (SUR 1) determina una reducción de la actividad del canal de potasio responsable de la secreción de insulina estimulada por glucosa. Como consecuencia, durante los primeros años de vida los sujetos afectados presentan hiperinsulinemia. En el presente artículo se presentan los resultados del estudio de 11 familiares de sujetos diagnosticados de hiperinsulinismo en la primera infancia y que eran heterocigotos para la mutación. Cuatro de ellos eran diabéticos y de los siete restantes, cinco tenían intolerancia a hidratos de carbono, uno glucemia alterada en ayunas y uno era normal. Diecinueve sujetos sin alteración del metabolismo hidrogenado y sin la mutación fueron el grupo control.

En el test de tolerancia oral de glucosa se vio que los sujetos con la mutación (diabéticos o no) presentaban valores de glucemia basal y tras el estímulo superiores al de los controles. La concentración de insulina estaba significativamente reducida en los portadores de la mutación, existiendo una disminución de la respuesta insulínica en los que eran diabéticos. Tras el test de tolerancia intravenosa se observaba una disminución significativa de la insulinemia en los portadores y, aunque la primera fase de secreción de insulina estaba conservada en edades precoces, a partir de los 10 años, ésta se encontraba reducida. Finalmente y a través de la realización del *clamp* hiperglucémico y *clamp* euglucémico hiperinsulinémico se observa una reducción de las respuestas de insulina y péptido C en los pacientes heterocigotos y se estima que en los sujetos heterocigotos diabéticos existe una reducción de la captación de glucosa del 15%, siendo normal en el resto.

La interpretación de estos resultados podría ser que tras la primera fase de hiperinsulinemia se produce una lesión de la célula beta pancreática, deteriorándose su función y dando lugar a una alteración del metabolismo hidrogenado.

Así pues, estamos frente a un nuevo tipo de diabetes cuyo determinante genético se ha identificado y que, por sus características, podría ser incluida en el grupo de los MODY. La identificación de las bases moleculares de la diabetes supone un punto crucial para el desarrollo de las técnicas de terapia genética.

## Bibliografía

1. Elbein SC. Perspective: the search for genes for type 2 diabetes in the postgenome era. *Endocrinology*. 2002;143(6):2012.
2. Vidal-Puig A, Bjorbaek C. [Molecular genetics of non insulin dependent diabetes mellitus.] *Med Clin*. 1997;109(3):107-14.
3. Doria A, Plengvidhya N. Recent advances of the genetics of maturity onset diabetes of the young and other forms of autosomal dominant diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes*. 2000;7:203-10.
4. Aguilar-Bryan L, Bryan J. Molecular biology of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels. *Endocr Rev* 1999;20:101-35.

Ana Isabel Jiménez Millán

U. Obesidad  
HGU Gregorio Marañón  
Madrid

---

## Tratamiento multifactorial y enfermedad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Gæde P, Vedel P, Larsen N, Jensen GVH, Parkin HH, Pedersen O. Multifactorial Intervention and Cardiovascular Disease in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348: 383-393.

### Objetivo

La morbilidad cardiovascular supone una gran carga en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En el estudio Steno-2, se compara el efecto de una intervención multifactorial, intensiva, dirigida a objetivos concretos de control, con el conseguido con tratamiento convencional sobre factores de riesgo cardiovascular modificables en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y microalbuminuria.

## Métodos

El evento primario de este ensayo clínico, controlado, abierto, fue un conjunto formado por muerte debida a patología cardiovascular, infarto miocárdico, accidente cerebrovascular, revascularización y amputación. Ochenta pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento convencional de acuerdo con las guías nacionales (Dinamarca), y otros ochenta lo fueron al tratamiento intensivo, con implantación progresiva de modificación de hábitos y tratamiento farmacológico dirigidos a la hiperglucemia, la hipertensión, la dislipemia y la microalbuminuria, junto con prevención secundaria de enfermedad cardiovascular con ácido acetil salicílico (a partir de 1999, todos los pacientes recibieron este último fármaco, si no existía contraindicación).

## Resultados

La edad media de los pacientes fue de 55,1 años, y el seguimiento medio de 7,8 años. El descenso en los valores de hemoglobina glicosilada, tensión arterial (sistólica y diastólica), colesterol y triglicéridos séricos tras ayuno nocturno y albuminuria fue significativamente mayor en el grupo sometido a tratamiento intensivo que en el grupo con tratamiento convencional. Los pacientes que recibieron tratamiento intensivo también tuvieron un riesgo significativamente menor de enfermedad cardiovascular (*hazard ratio* 0,47; IC 95%, 0,24 – 0,73), nefropatía (*hazard ratio* 0,39; IC 95%, 0,17 – 0,87), retinopatía (*hazard ratio* 0,42; IC 95%, 0,21 – 0,86) y neuropatía autonómica (*hazard ratio* 0,37; IC 95%, 0,18 – 0,79).

## Conclusiones

Una intervención intensificada, sobre objetivos concretos de control, a largo plazo, dirigida sobre múltiples factores de riesgo en pacientes con diabetes tipo 2 y microalbuminuria, reduce el riesgo de eventos cardiovasculares y microvasculares en aproximadamente un 50 %.

## COMENTARIO

La enfermedad cardiovascular (CV) es la primera causa de muerte en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En 1998 un estudio finlandés de base poblacional demostró que el riesgo de evento coronario en éstos era

similar al de los sujetos no diabéticos con cardiopatía isquémica. A partir de este momento la diabetes mellitus pasó a ser abordada, desde el punto de vista terapéutico, con una perspectiva de prevención secundaria clásica. La corrección de todos los factores de riesgo modificables (glucemia, tensión arterial, lípidos, tabaquismo) forma parte de la estrategia habitual de manejo del paciente, así como el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y dosis bajas de ácido acetilsalicílico (AAS) en situaciones de alto riesgo. Mientras que en varios ensayos clínicos controlados, con asignación aleatoria de pacientes, se ha demostrado una disminución en la incidencia de eventos coronarios/cardiovasculares en diabetes mellitus tras el tratamiento intensivo, aislado, de tensión arterial –TA– (*United Kingdom Prospective Diabetes Study –UKPDS–*), y de lípidos (prevención primaria: *Heart Protection Study –HPS–*; prevención secundaria: *Scandinavian Simvastatin Survival Study –4S–*), así como tras la intervención con IECA (*Heart Outcomes Prevention Evaluation Study –HOPE–*) y AAS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study –ETDRS–*), el resultado observado tras la optimización del control metabólico (hemoglobina glicosilada –HbA1c– y glucemia en ayunas) no ha sido tan relevante. El estudio UKPDS sólo demostró una disminución no significativa del 16% en el riesgo de infarto miocárdico (con y sin resultado de muerte) y de muerte súbita, con una asociación continua entre el riesgo de complicaciones cardiovasculares y glucemia. En el mismo sentido, el estudio de Kukamoto demostró una reducción del riesgo de eventos cardiovasculares del 54% (IC 95%, 2–78%) sólo tras 10 años de seguimiento con tratamiento intensivo sobre control glucémico (múltiples dosis de insulina). En estudios epidemiológicos, y en análisis observacionales del UKPDS, la asociación entre control glucémico y riesgo CV sí parece establecida (evidencia grado B). No obstante, hasta la fecha no existían suficientes datos acerca de la eficacia del tratamiento combinado de todos los factores de riesgo sobre la incidencia de eventos cardiovasculares. Este estudio demuestra que en diabéticos tipo 2 con microalbuminuria, este abordaje es plausible y eficaz. La intervención consistió en consejo dietético para reducir el consumo de grasas totales por debajo del 30% de las kilocalorías ingeridas diariamente (menos del 10% como ácidos grasos saturados), ejercicio físico ligero-moderado (al menos 30 minutos de 3 a 5 veces a la semana), cursos sobre abandono del tabaquismo, trata-

miento con IECA o antagonistas del receptor de angiotensina tipo II –ARA II– (equivalente a 50 mg de captopril o losartán 50 mg, dos veces al día), suplementación con minerales-vitaminas (vitamina C, alfa-tocoferol, ácido fólico y picolinato de cromo), y AAS (inicialmente sólo como prevención secundaria; a partir de 1999 en todos los casos si no existía contraindicación). Además se persiguieron objetivos de control glucémico (HbA1c < 6,5%), de TA (< 140/ 85 hasta 1999, < 130 / 80 mmHg a partir de esta fecha) y de lípidos (colesterol total < 190 mg/dl hasta 1999, < 175 mg/dl posteriormente; triglicéridos < 150 mg/dl). La reducción absoluta del riesgo en un 20% fue mayor que la observada en estudios que han aplicado una estrategia de control sobre un único factor de riesgo, y estos datos sugieren que es preciso tratar únicamente a cinco pacientes durante 7,8 años para evitar un evento. Sin embargo, en la valoración de este artículo ha de tenerse en cuenta que la intervención se ha realizado únicamente sobre pacientes con microalbuminuria, lo que confiere un grado superior de riesgo a este subgrupo poblacional. Queda por establecer la eficacia y la eficiencia de dicho tratamiento combinado en los diabéticos tipo 2 sin microalbuminuria.

## Bibliografía

1. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from Coronary Heart Disease in Subjects with Type 2 Diabetes and in Nondiabetic Subjects with and without Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229-234.
2. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
3. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
4. Haffner SM, Alexander CM, Cook TJ, Boccuzzi SJ, Musliner TA, Pedersen TR, Kjekshus J, Pyörälä K. Reduced coronary events in simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose levels: subgroup analyses in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2661-7.
5. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular

and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355:253-9.

6. ETDRS Investigators. Aspirin effects on mortality and morbidity in patients with diabetes mellitus. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report 14. *JAMA*. 1992; 268: 1292-300.
7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive Blood-Glucose Control With Sulphonylureas or Insulin Compared With Conventional Treatment and Risk of Complications in Patients With Type 2 Diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352:837-853.
8. Wake N, Hisashige A, Katayama T, Kishikawa H, Ohkubo Y, Sakai M, Araki E, Shichiri M. Cost-Effectiveness of Intensive Insulin Therapy for Type 2 Diabetes: a 10-Year Follow-Up of the Kukamoto Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 48: 201-210.

**Pilar Matía Martín**

F.E.A. Endocrinología y Nutrición  
Hospital Virgen de la Torre  
Madrid

---

## Efecto de la repaglinida en la secreción de insulina y el estrés oxidativo en pacientes diabéticos tipo 2

Tankova T, Koev D, Dakovska L, Kirilov G. The effect of repaglinide on insulin secretion and oxidative stress in type 2 diabetic patients. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2003; 59:43-49.

### Resumen

Los autores valoraron el efecto de la repaglinida en la secreción de insulina y el estrés oxidativo en un estudio controlado y aleatorizado. Se trató durante dos meses a 46 diabéticos tipo 2 con repaglinida y dieta (n = 21) o metformina (n = 25). Igualmente se evaluó a 29 pacientes con similar edad, peso y control

glucémico en tratamiento con dieta o metformina. Se determinó la secreción precoz y tardía de insulina tras sobrecarga intravenosa, la capacidad antioxidante, la superóxido dismutasa y la HbA1c .

En el grupo tratado con repaglinida se observó, con diferencia significativa con respecto al grupo control, aumento de la secreción precoz de insulina, de la actividad antioxidante y de la superóxido dismutasa y disminución de la HbA1c. No se detectaron diferencias significativas en la secreción tardía y total de insulina.

Estos resultados ponen de manifiesto el efecto fisiológico de la repaglinida en la secreción endógena de insulina, con un aumento exclusivo de la secreción precoz que constituye uno de los principales defectos de la célula beta en la diabetes mellitus tipo 2. Esta mejoría del control glucémico se acompañó además de un efecto beneficioso en el estrés oxidativo.

## COMENTARIO

Los antidiabéticos orales constituyen uno de los pilares principales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. En los últimos años hemos asistido a la llegada de nuevos fármacos de este grupo con distintos mecanismos de acción como la repaglinida, denominada regulador prandial de la glucosa, capaz de restablecer la fase precoz de la secreción de la insulina y por tanto de disminuir el pico hiperglucémico postprandial. Se trata de un derivado del ácido benzoico (familia de las meglitinidas) que se absorbe rápidamente, con una vida media muy corta y que se elimina por vía biliar. La pérdida de la capacidad de secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia postprandial es un mecanismo fisiopatológico bien conocido de la diabetes tipo 2 y que está presente en fases precoces de la enfermedad. Asimismo la mayoría de los factores de riesgo cardiovascular son modificados en la fase postprandial en sujetos diabéticos y directamente afectados por un aumento agudo de la glucemia. Los mecanismos a través de los cuales la hiperglucemia aguda ejerce sus efectos pueden identificarse en una lábil glicación no enzimática y en la producción de radicales libres.

En este estudio, llevado a cabo en 46 pacientes durante 2 meses, se valoró el efecto de la repaglinida (asociado a dieta o metformina) en la secreción de insulina y el estrés oxidativo. Todos los pacientes iniciaron el estudio con 0,5 mg de repaglinida tres veces al día después de las comidas con aumento de la dosis a los 10 días y al mes si persistía mal control metabólico (glucemia postprandial > 140 mg/dl). A los dos meses el 44% de los pacientes precisaban 3 mg al día y el 37%, 6 mg. Se observó disminución significativa, con respecto al grupo control, de la glucemia en ayunas y de la postprandial con aumento de la secreción precoz de insulina. La HbA1c disminuyó de forma más importante en el grupo en tratamiento con repaglinida y metformina. Además, se constató en el grupo en tratamiento con repaglinida un aumento en la capacidad antioxidante. No se observaron diferencias significativas con respecto a la secreción tardía y total de insulina ni con el IMC. El fármaco fue bien tolerado con un único episodio de hipoglucemia asociado a escasa ingesta.

En conclusión, la repaglinida mejora el control glucémico en diabéticos tipo 2 con disminución de la glucemia postprandial. Además presenta un efecto beneficioso adicional al mejorar los parámetros de estrés oxidativo implicados en la patogénesis de las complicaciones asociadas a la diabetes. Sin embargo, son necesarios más estudios que confirmen estos hallazgos a largo plazo y con muestras mayores que incluyan pacientes de más edad y con mayor tiempo de evolución de la diabetes.

## Bibliografía

1. Haller H. Postprandial glucose and vascular disease. *Diab Med* 1997; Supl 14:S50-S56.
2. Ceriello A. The emerging role of post-prandial hyperglycaemic spikes in the pathogenesis of diabetic complications. *Diab Med* 1998; 15:188-193.
3. Goldberg RB, Einhorn D, Luca CP, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1897-1903.
4. Owens DR, Luzio SD, Ismail I, Bayer T. Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23: 518-523.

5. Giugliano D, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19:257-267.

**Ana Zugasti Murillo**

Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón  
Madrid

## Optimización de la terapia con secretagogo de insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: estudio aleatorizado, doble ciego con repaglinida

Schmitz Ole, Lund Sten, Heden Andersen Per, Jonler Morten, Porksen Nils. *Diabetes Care*; Alexandria; Feb 2002.

### Objetivo

Repaglinida, nuevo agente antidiabético con una absorción por vía oral rápida y duración de acción corta, se administra antes de cada una de las principales comidas. El propósito de este estudio farmacodinámico es validar el régimen prandial de repaglinida comparando su administración antes de cada comida principal o sólo antes del desayuno y cena.

### Material y métodos

Estudio doble ciego, aleatorizado, con grupos paralelos en 19 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (media de 58 años de edad, duración de la diabetes, 3,5 años, HbA1c, 7,3%, y BMI 32 kg/m<sup>2</sup>). Los pacientes fueron aleatorizados para la administración de repaglinida, un grupo antes de cada una de las tres principales comidas y otro grupo antes del desayuno y la cena. Los pacientes de ambos grupos recibieron la misma dosis total diaria de repaglinida. Se han determinado perfiles durante 24 horas de glucosa en sangre,

insulina y péptido C en plasma, con medición basal y después de 4 semanas de tratamiento.

### Resultados

La repaglinida incrementa los niveles de insulina posprandial y reduce marcadamente los niveles de glucosa posprandial en ambos grupos. Reducciones significativas también se han registrado en glucosa en sangre en ayunas y niveles de HbA 1c. El régimen de repaglinida en una toma antes de cada comida principal es más efectiva en mejorar el control glucémico (incluye la glucosa postprandial y niveles de Hb A1c) que la misma dosis total de repaglinida dividida en una toma antes del desayuno y otra en la cena.

### Conclusión

Estos datos aportan la estrategia de administración (tiempo, dosis y comida) de repaglinida. Además de los clásicos parámetros de control glucémico, repaglinida mejora la glucosa posprandial, hecho importante pues la hiperglucemia posprandial puede ser un factor independiente de riesgo de enfermedad cardiovascular en el paciente diabético.

## COMENTARIO

La repaglinida es un fármaco regulador de la secreción de insulina que no pertenece al grupo de las sulfonilureas. Su absorción por vía oral es rápida, con unas concentraciones plasmáticas máximas que se producen al cabo de 1 hora. Su vida media plasmática es de aproximadamente 1 hora, los metabolitos son inactivos y se metaboliza fundamentalmente por el hígado, dada su corta duración de acción; debe tomarse antes de cada comida principal siendo la baja incidencia de hipoglucemia. Repaglinida, además de ser segura y mejorar los clásicos parámetros de control glucémico, tiene un efecto muy importante en el control de la glucemia posprandial en el paciente con diabetes mellitus tipo 2, de vital importancia para el control del paciente diabético.

## Bibliografía

1. Leahy JI. Natural history of beta cell dysfunction in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13:992-1010.
2. Melander A, Donnelly R, Rydberg T. Is there a concentration-effect relationship for sulphonylureas? *Clin Pharmacokinet* 1998, 34:181-188.
3. Brown Frandsen K, Smedegaars Kristensen J. Compliance with, and understanding of, mealtime advice in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2000; 49 (Suppl.1):A176.
4. Owens DR. Repaglinide-prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1998; 15:528-536.
5. Moses RG, Gomis R, Brown F K, Schlienger JL, Dedov I. Flexible meal-related repaglinide facilitates glycemic control without weight gain in therapy-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:11-15.
6. Marbury T, Hunag WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43:155-166.
7. Schwartz SL, Goldberg GB, Strange P: Repaglinide in type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study. *Diabetes* 1998; 47 (Suppl. 1):A 98.

**Malvetti Maffe**

Servicio de Endocrinología  
HGU Gregorio Marañón  
Madrid