

DIABETOLOGÍA AL DÍA

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

SUMARIO

Regresión de la microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 1

Control de la glucemia en pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados por motivos médicos concomitantes. Valoración de las pautas de insulina en regímenes variables frente al mantenimiento de su medicación antidiabética habitual

Efectos beneficiosos del tratamiento con insulina en comparación con sulfonilurea en la secreción insulínica y el control metabólico en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2

Efecto renoprotector de la adición de un ARA II a un IECA en dosis máxima en nefropatía diabética

Dieta baja en grasas y dieta baja en hidratos de carbono: sigue la polémica:

- Dieta baja en carbohidratos en comparación con la dieta baja en grasas en la obesidad severa
- Estudio randomizado sobre la dieta baja en carbohidratos en la obesidad

Valoración de la morfología de la curva de glucosa durante el test de tolerancia a la glucosa oral

© 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: 28/03-R-CM

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 5 • Noviembre 2003 • Páginas 49-60

Regresión de la microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 1

Bruce A. Perkins, MD, M.P.H., Linda H. Ficociello, M.Sc, Kristen H. Silva, B.A., Dianne M. Finkelstein, Ph. D., James H. Warram, M.D., Sc. D., y Andrzej S. Krolewski, M.D., Ph.D. "Regresion of microalbuminuria in type 1 diabetes". *The New England Journal of Medicine* 2003; 348; 2285-93.

Resumen

Objetivos

Determinar la frecuencia de la reducción significativa de la excreción urinaria de albúmina y los factores implicados en este proceso en pacientes diabéticos tipo 1 con microalbuminuria.

Métodos

Fueron estudiados 386 pacientes con microalbuminuria (30-299 mg/ min) durante seis años, en períodos de dos años, y se analizó la regresión de ésta definida como una disminución del cincuenta por ciento de la excreción urinaria de albúmina.

Resultados

La regresión de la microalbuminuria es frecuente, con una incidencia acumulada en los seis años del 58%. El uso de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina no está relacionado. Sin embargo, la microalbuminuria de corta duración, hemoglobina glicosilada <8%, presión arterial sistólica <115 mmHg y niveles bajos de colesterol y triglicéridos (<198 mg/dl y <145 mg/dl, respectivamente) son factores independientes

SUMARIO

- 49 *Regresión de la microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 1*
- 50 *Control de la glucemia en pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados por motivos médicos concomitantes. Valoración de las pautas de insulina en regímenes variables frente al mantenimiento de su medicación antidiabética habitual*
- 52 *Efectos beneficiosos del tratamiento con insulina en comparación con sulfonilurea en la secreción insulínica y el control metabólico en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2*
- 54 *Efecto renoprotector de la adición de un ARA II a un IECA en dosis máxima en nefropatía diabética*
- 55 *Dieta baja en grasas y dieta baja en hidratos de carbono: sigue la polémica:*
 - *Dieta baja en carbohidratos en comparación con la dieta baja en grasas en la obesidad severa*
 - *Estudio randomizado sobre la dieta baja en carbohidratos en la obesidad*
- 57 *Valoración de la morfología de la curva de glucosa durante el test de tolerancia a la glucosa oral*

relacionados con la disminución de la microalbuminuria.

Conclusiones

La frecuente regresión de la microalbuminuria en pacientes diabéticos tipo 1 indica que el aumento de excreción urinaria de albúmina no implica necesariamente la evolución a nefropatía diabética.

COMENTARIO

La diabetes se ha convertido en la causa aislada más común de nefropatía terminal en Estados Unidos y en Europa. La primera manifestación clínica de la nefropatía es la aparición de niveles bajos (30-299mg/ min) de albúmina en la orina, proceso conocido como microalbuminuria. Sin intervenciones específicas, aproximadamente el 80% de los individuos con diabetes tipo 1 y microalbuminuria sostenida desarrollarán nefropatía franca tras un período de 10-15 años. Además de constituir la primera manifestación de nefropatía, la microalbuminuria es un marcador de mayor morbi-mortalidad cardiovascular en los pacientes con diabetes mellitus tipos 1 y 2.

El DCCT, el UKPDS, el Stockholm Intervention Study y el estudio Kumamoto han demostrado de forma concluyente que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia puede reducir significativamente el riesgo de desarrollar microalbuminuria y nefropatía franca en los pacientes diabéticos. Asimismo una intervención antihipertensiva adecuada puede aumentar significativamente la esperanza de vida media en pacientes diabéticos tipo 1. Numerosos estudios han demostrado que los inhibidores de la ECA pueden reducir la microalbuminuria en diabéticos tipo 1 y el ritmo de progresión de la nefropatía en mayor medida que otros agentes antihipertensivos. Así, la ADA recomienda la administración de inhibidores de la ECA a todos los pacientes con diabetes tipo 1 y microalbuminuria, aunque sean normotensos. Por tanto, resulta sorprendente que en este estudio no se encontrara una relación significativa entre el tratamiento con inhibidores de

la ECA y la regresión de la microalbuminuria. De todas formas no se especifica cuándo se inició el tratamiento con este fármaco, en cuántos pacientes, a qué dosis ni durante cuánto tiempo.

Bibliografía

1. Warram JH, Scott LJ, Hanna LS, et al. "Progression of microalbuminuria to proteinuria in type 1 diabetes: nonlinear relationship with hyperglycemia." *Diabetes* 2000; 49: 1399-1408.
2. Microalbuminuria Collaborative Study Group, United Kingdom. "Intensive therapy and progression to clinical albuminuria in patients with insulin dependent diabetes mellitus and microalbuminuria." *BMJ* 1995; 311: 973-977.
3. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. "Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data." *Ann Intern Med* 2001; 134: 370-379.
4. Hovind P, Rossing P, Tarnow L, Toft H, Parving J, Parving HH. "Remission of nephrotic-range albuminuria in type 1 diabetic patients." *Diabetes Care* 2001; 24: 1972-77.
5. Wilmer WA, Hebert LA, Lewis EJ, et al. "Remission of nephrotic syndrome in type 1 diabetes: long-term follow-up of patients in the Captopril Study." *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 308-314.

Ana Zugasti Murillo

Hospital General Universitario Gregorio
Marañón

Control de la glucemia en pacientes diabéticos tipo 2 hospitalizados por motivos médicos concomitantes. Valoración de las pautas de insulina en regímenes

variables frente al mantenimiento de su medicación antidiabética habitual

Lori M. Dickerson, Xiaobu Ye, Jonathan L. Sack y William J. Hueston. "Glycemic Control in Medical in patients with Type 2 Diabetes Mellitus Receiving Sliding Scale Insulin Regimens versus Routine Diabetes Medications: A Multicenter Randomized Controlled Trial". *Ann Fam Med*. 2003;1:29-35.

Resumen

Con el fin de determinar los beneficios de aplicar una pauta de administración de insulina regular siguiendo un régimen variable en función de la glucemia capilar en pacientes diabéticos tipo 2 ingresados en un hospital por una enfermedad médica concomitante, Dickerson et al diseñaron un estudio multicéntrico randomizado frente a un grupo control. En este estudio fueron incluidos 153 pacientes adultos ingresados por diferentes patologías médicas y que padecían concomitantemente diabetes mellitus tipo 2. Se excluyeron aquellos pacientes que habían presentado o presentaban cetoacidosis diabética, estado hiperosmolar no cetósico, hipoglucemia, embarazo, infarto agudo de miocardio, inestabilidad hemodinámica, accidente vasculocerebral agudo y a todos aquellos en los que no se podía administrar alimentación o fármacos por vía oral. Todos los pacientes mantuvieron su tratamiento hipoglucemiante habitual (antidiabéticos orales o insulina de acción intermedia, sola o asociada a insulina regular). Al grupo en estudio se le administró además un régimen variable.

Se diferenciaron un grupo de estudio (n = 75) y un grupo control (n = 78), siendo en ambos similar la edad (62,5 años vs 65,9 años), sexo (37,3% mujeres vs 32,1% hombres), raza y etnia. En el momento del ingreso ambos mostraban valores similares de glucemia (202,9 mg/dl vs 186,4 mg/dl). La comorbilidad en ambos grupos también era similar, tratándose fundamentalmente de patologías cardiovascular, pulmonar, infecciosa o neurológica. Los fármacos antidiabéticos habituales que recibían eran: sulfonilureas, metformina y tiazolidinedionas. De forma

estadísticamente significativa había más pacientes en el grupo control que utilizaban insulina de acción intermedia (33,3% vs 50,0%).

A todos los pacientes se les realizaban 4 determinaciones diarias de glucemias mediante punción en el pulpejo del dedo y todos seguían la dieta recomendada por la *American Diabetes Association*. Como valores extremos del estudio se consideró una glucosa en sangre superior a 300 mg/dl (hiperglucemia) o inferior a 50 mg/dl (hipoglucemia), eventos glucémicos (combinación de valores de hiperglucemia - e hipoglucemia) y duración de la hospitalización.

El añadir una pauta variable no dio lugar a ninguna diferencia respecto a los valores extremos. Los porcentajes de pacientes (estudio vs control) con hiperglucemia (33,3% vs 34,6%), hipoglucemia (8,0% vs 9,0%) o eventos glucémicos (36,0% vs 35,9%) tampoco mostraron diferencias significativas. En ambos grupos la media de eventos glucémicos fue de 1,3. La duración de la hospitalización (5,0 días vs 5,3 días) tampoco mostró diferencias estadísticamente significativas.

En el análisis multivariable, los tres factores asociados al aumento de eventos glucémicos fueron: empleo de insulina de acción intermedia, glucemia superior a 250 mg/dl al ingreso y administración de corticoides.

COMENTARIO

Es muy frecuente que todos los médicos dispongamos de una pauta de administración de insulina aprendida de nuestros maestros en la clínica y que a su vez nos encargamos de transmitir pensado que ella es mejor que la que emplean nuestros colegas para corregir el trastorno en el metabolismo de la glucosa que se ha visto descompensado por la presencia de otra patología concomitante.

Desde hace mucho tiempo se viene discutiendo respecto a la utilidad de estas pautas de administración variable de insulina. Con más de 30 años a sus espaldas, el artículo de Mac Millan¹, publicado en 1970, pone en duda el valor de la administración de una pauta variable de insu-

lina en función de la glucemia puntual. Más tarde Gearhart³ demostraría en su trabajo cómo los pacientes en los que se hace un control activo de su glucemia presentan una estancia hospitalaria más corta que cuando son tratados de manera retroactiva como sucede con las pautas variables de administración de insulina en función de la glucemia puntual. Por su parte, Queale² demostraría una proporción más alta de episodios de hiperglucemia en aquellos pacientes sometidos a esta pauta que en los enfermos a los que se mantenía su tratamiento habitual sin efectuar correcciones mientras que la glucemia se mantenía en un rango de seguridad.

A pesar de la coherencia de los resultados de Dickerson, puede realizarse una serie de consideraciones como, por ejemplo, el hecho de que sólo se analiza una pauta de administración variable la cual, además, es muy poco agresiva (por ejemplo, se administraban 4 unidades de insulina regular cuando la glucemia se situaba entre 201 y 250 mg/dl), entendiéndose que la pauta de administración variable se añadía, y no reemplazaba, al tratamiento antidiabético habitual. Este hecho nos hace evaluar la posibilidad de que con una pauta más agresiva se hubieran obtenido otros resultados.

Un hecho que también resulta curioso en el trabajo de Dickerson es que en los pacientes a los que se les administra insulina de acción intermedia es mayor el número de eventos glucémicos, al tiempo que son los pacientes del grupo control los que emplean con más frecuencia insulina, sin que no exista ninguna diferencia entre los dos grupos respecto al porcentaje de eventos glucémicos.

En relación con nuestro medio contamos con pocas razones para pensar que los resultados de este estudio no sean extrapolables para nuestros pacientes, ya que las enfermedades concomitantes son muy similares en los pacientes adultos.

Finalmente hay que señalar una serie de efectos adversos que presenta la administración puntual

de insulina en función de la glucemia, como es el número de pinchazos en los dedos que pueden recibir nuestros pacientes al tiempo que recargamos la tarea asistencial de enfermería.

Bibliografía

1. MacMillan DR. *J Ky Med Assoc.* 1970;68:577-579.
2. Gearhart JG, et al. *Fam Pract Res J.* 1994;14:313-322.
3. Queale WS, et al. *Arch Intern Med.* 1997;157:545-552.

J. Mora

Sanatorio de Ntra. Sra. del Rosario, Madrid

Efectos beneficiosos del tratamiento con insulina en comparación con sulfonilurea en la secreción insulínica y el control metabólico en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2

M. Alvarsson, G. Sundkvist, I. Lager, M. Henricsson, K. Berntorp et al. "Beneficial effects of insulin versus sulphonylurea on insulin secretion and metabolic control in recently diagnosed type 2 diabetic patients" *Diabetes Care* 2003; 26: 2231-7.

Resumen

Objetivo

Valorar si el tratamiento con insulina en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo

2 es más beneficioso que el tratamiento con glibenclamida.

Material y métodos

Estudio clínico, multicéntrico, randomizado realizado en Suecia. Se evaluó la función de la célula β , el control glucémico y la calidad de vida durante 2 años en 39 pacientes con diagnóstico reciente (menor de 2 años) de diabetes mellitus tipo 2 con anticuerpos negativos. Los pacientes fueron randomizados en dos grupos de tratamiento: glibenclamida (3,5-10 mg/d) o insulina (Mixtard 30/70® 2 veces/d). Se determinó el péptido C anualmente, con dos determinaciones consecutivas tras suspender durante 48-72 horas el tratamiento.

Resultados

Al finalizar el primer año de tratamiento se observó aumento del péptido C en el grupo tratado con insulina ($0,14 \pm 0,08$ nmol/l) y disminución ($0,12 \pm 0,08$) en el tratado con glibenclamida ($p = 0,02$). A los dos años, los niveles de insulina en ayunas, tras suspender el tratamiento, eran superiores en el grupo tratado con insulina ($p = 0,02$). Los valores de HbA1c disminuyeron significativamente durante el primer año en ambos grupos. Sin embargo, al finalizar el segundo año aumentaron los niveles de HbA1c en el grupo de glibenclamida ($p < 0,01$) pero no en el de insulina. No se observaron diferencias entre ambos grupos con respecto a la calidad de vida.

Conclusiones

El tratamiento precoz con insulina en pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2 prolonga la secreción endógena de insulina y mejora el control metabólico.

COMENTARIO

La diabetes tipo 2 es un trastorno heterogéneo que se caracteriza por una menor sensibilidad a la insulina en los tejidos hepático, muscular y adiposo, y por un deterioro de la función de las células β . Cuando la mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 solicitan atención médica, ya existe

hiperglucemia en ayunas y los defectos en la secreción y acción de la insulina están bien establecidos.

Cualquier intervención terapéutica que reduzca la glucemia basal mejora la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina en sujetos diabéticos. Los antidiabéticos orales constituyen una familia de fármacos de acción normo-hipoglicemiante y que constituyen actualmente la base del tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Existe evidencia científica de que cuanto mayor es el período en el que los pacientes presentan un mal control metabólico, mayor es el riesgo de desarrollar complicaciones macrovasculares o microvasculares.

En este estudio han comparado los efectos, en el control metabólico y en la función pancreática residual, del tratamiento con insulina o glibenclamida en pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2. A los dos años de seguimiento han podido constatar que el control metabólico es mejor en el grupo tratado con insulina y que la secreción endógena de ésta se prolonga durante más tiempo. Llama la atención que los pacientes seleccionados presentan un IMC en rango de sobrepeso, no siendo representativo del paciente tipo. Por tanto, en estos pacientes el componente de insulínresistencia (no evaluado en el estudio) no es tan determinante en la fisiopatología. Asimismo, es poco probable que la calidad de vida sea igual en los pacientes que reciben un tratamiento por vía oral que aquellos que deben inyectarse insulina dos veces al día.

Actualmente el tratamiento con antidiabéticos orales incluye distintos tipos de fármacos que actúan a nivel de la secreción insulínica (como la glibenclamida), favoreciendo la acción de ésta o disminuyendo la absorción de glucosa. El tratamiento ideal del paciente diabético debe prevenir los síntomas asociados a la enfermedad así como las complicaciones agudas y las crónicas, igualando la esperanza de vida a la de la población no diabética. Para ello es necesario un seguimiento estrecho con una valoración global del paciente indicando una

terapia individualizada y ajustando el tratamiento según el control metabólico.

Bibliografía

1. UK Prospective Study Group: UK. Prospective Diabetes Study 16. "Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease." *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
2. Gjessing HJ, Reinhold B, Pederson O. "The effect of chronic hyperglycemia on the islet B-cell responsiveness in newly diagnosed type 2 diabetes." *Diab Med* 1992; 9: 601-604.
3. Clauson P, Linnarson R, Gottsater A, Sundkvist G, Grill V. "Relationships between diabetes duration, metabolic control and beta-cell function in a representative population of type 2 diabetic patients in Sweden." *Diab Med* 1994; 11:794-801.
4. Littorin B, Sundkvist G, Hagopian W, Landin-Olsson M, Lernmark A, Ostman J, Arnqvist HJ, Blohme G, Bolinder J, Erikson JW, Lithner F, Schersten B, Wibell L. "Islet cell and glutamic acid decarboxylase antibodies present at diagnosis of diabetes predict the need for insulin treatment: a cohort study in young adults as type 2 or unclassifiable diabetes." *Diabetes Care* 1999;22: 409-12.

Ana Zugasti Murillo

Hospital General Universitario Gregorio
Marañón

Efecto renoprotector de la adición de un ARA II a un IECA en dosis máxima en nefropatía diabética

Rossing K, Jacobsen P, Pietraszek, Parving HH. "Renoprotective Effects of Adding Angiotensin II Receptor Blocker to Maximal Recommended Doses of ACE Inhibitor in Diabetic Nephropathy: A randomized double-blind crossover trial" *Diabetes Care* 2003; 26:2268-2274.

Resumen

Objetivo

Evaluamos el efecto renoprotector del bloqueo dual del sistema renina-angiotensina (SRA) a través de los cambios a corto plazo de la albuminuria mediante la adición de un ARAII a un tratamiento con dosis máxima de IECA en pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía.

Material y métodos

Veinte pacientes (17 hombres y 3 mujeres) diabéticos con nefropatía e hipertensión fueron incluidos en este estudio doble ciego, randomizado entre cruzado de 8 semanas de tratamiento con 16 mg diarios de candesartan y placebo añadido de forma randomizada a pacientes tratados con enalapril (40 mg/día) o captopril (150 mg/día). Al final de cada período de tratamiento se evaluó la albuminuria en 3 determinaciones, la tensión arterial ambulatoria de 24 horas y el índice de filtrado glomerular.

Resultados

Durante el bloqueo del sistema renina-angiotensina con tratamiento con IECA, la albuminuria fue de 706 mg / 24 horas, la tensión ambulatoria de $138 \pm 3 / 72 \pm 2$ mm Hg y el filtrado glomerular de 77 ± 6 ml / min. Durante el bloqueo dual del SRA tras la adición de 16 mg al día de candesartan se produjo una reducción en la albuminuria de 28 (17-38) comparado con el IECA solo ($p < 0,001$). Se produjo una modesta reducción en la tensión sistólica y la diastólica ambulatoria de 3/2 mm Hg. Los cambios en la albuminuria no se correlacionaron con cambios en la tensión arterial. La adición de 16 mg diarios de candesartan indujo una pequeña disminución, no significativa, del filtrado glomerular de 4 ml / min / $1,73m^2$.

Conclusiones

El bloqueo dual del SRA proporciona una renoprotección superior a corto plazo independientemente de los cambios en la presión arterial sistémica en comparación con las dosis recomendadas de IECA solos en pacientes diabéticos tipo 2 nefrópatas.

COMENTARIO

La microalbuminuria es considerada la primera señal de alarma identificable para el desarrollo de nefropatía diabética siendo además un factor de riesgo cardiovascular independiente. El bloqueo del sistema renina-angiotensina (SRA), bien a través de IECA o ARAlI, es el tratamiento de elección en los pacientes que la presentan. Si bien es cierto que no revierten la nefropatía, sí determinan un enlentecimiento de su progresión. Pese a actuar en el mismo sistema (SRA), cada uno ejerce su bloqueo a diferente nivel. Este hecho hace pensar que el empleo combinado tendría un mayor efecto beneficioso. Este estudio se diferencia de otros realizados previamente en que se utilizan dosis máximas recomendadas de IECA, con lo que el efecto final sería el atribuible al ARAlI o a la asociación de ambos.

Se observó una reducción de la microalbuminuria del 28% (intervalo de confianza al 95%, 17-38) sin que se produjesen cambios significativos en la tensión arterial aunque sí una leve tendencia al descenso en los pacientes con doble bloqueo. La concentración de renina plasmática sí mostró un aumento durante el tratamiento combinado que se correlacionó de forma significativa con la tensión arterial sistólica.

Los resultados de este estudio sugieren un mayor efecto renoprotector frente a microalbuminuria en los pacientes tratados con IECA (lisinopril) y ARAlI (candesartan) a dosis máxima que en los tratados sólo con IECA. Estudios sobre grupos poblacionales más extensos podrían establecer la doble terapia como tratamiento de elección en pacientes con microalbuminuria en los que no se consigue reversión de la misma.

Bibliografía

Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, Hansen BV, Parving HH: Dual blockade of the renin-angiotensin system in type 1 patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1019-1024.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E, Atkins RC, Rohde R, Raz I. Renoprotective effect of the angiotensin receptor antagonist ibesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Eng J Med* 345:851-860, 2001.

Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I, Oren S, Viskoper R, Watts RW, Cooper ME. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321:1440-1444.

Ana Isabel Jiménez Millán

Hospital Gregorio Marañón. Madrid

Dieta baja en grasas y dieta baja en hidratos de carbono: sigue la polémica

Dieta baja en carbohidratos en comparación con la dieta baja en grasas en la obesidad severa

Frederick F. Samaha, Nayyar Iqbal, Prakash Seshadri, Kathryn L. Chicano, Denise A. Daily, Joyce McGrory, Terrence Williams, Monica Williams, Edward J. Gracely y Linda Stern. "A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity". *N Engl J Med*. 2003;348:2074-2081

Estudio randomizado sobre la dieta baja en carbohidratos en la obesidad

Gary D. Foster, Holly R. Wyatt, James O. Hill, Brian G. McGuckin, Carrie Brill, Selma Mohammed, Philippe O. Szapary, Daniel J. Rader, Joel S. Edman, and Samuel Klein. "A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity". *N Engl J Med*. 2003;348:2082-2089.

Últimamente se ha venido produciendo en la población general un aumento en el número de personas obesas y con ello un incremento de la incidencia de diabetes tipo 2. Por este motivo no resulta extraño la gran cantidad de libros y otras publicaciones que han aparecido sobre este tema y en los que se aboga por las virtudes de diferentes tipos de dietas. En este aspecto la dieta baja en hidratos de carbono y alta en proteínas ha sido una de las que más controversias ha suscitado. Al mismo tiempo, la dieta de Atkins también ha sido merecedora de una atención especial citándose sus beneficios a pesar de las limitaciones que muestran los estudios controlados a largo plazo que se han realizado con ella.

Dos de los trabajos publicados en el número 348 de *The New England Journal of Medicine* están también dedicados a este tema, recogiendo en ellos los datos de dos estudios en los que se revisan, por una parte, Samaha et al¹, los beneficios de una dieta alta en proteínas, alta en grasas y baja en hidratos de carbono comparándola con otra dieta alta en proteínas, baja en grasas y alta en hidratos de carbono. Por su parte, en el trabajo de Foster et al², se evalúa, mediante un estudio randomizado, el papel de las dietas bajas en carbohidratos en el tratamiento de la obesidad. No acaba aquí el espacio que este número de *The New England Journal of Medicine* dedica al tema, sino que en el propio Editorial, Bonow y Eckel³ realizan un resumen de estos dos estudios y señalan: "A cada grupo de investigadores se les asignaron los pacientes obesos de forma randomizada, administrándoseles al azar una dieta baja en hidratos de carbono (alta en proteínas y grasas) o una más convencional baja en grasas (las grasas constituían menos del 30% del aporte calórico total e incluso en algunos el contenido de grasa era extremadamente bajo). Estos estudios se diseñaron para efectuar un seguimiento de al menos 90 días. El grupo de Samaha et al. incluye a pacientes muy obesos (media del índice de masa corporal de 43) en los que se encuentra muy elevada la prevalencia de diabetes (39%) o de síndrome metabólico sin diabetes (43%). Por su parte, el grupo de Foster et al. se ocupó del seguimiento de pacientes con una obesidad menos severa (media del índice de masa corporal de 34) de los que ninguno padecía diabetes. Al grupo de Samaha et al se les pautó

una dieta con marcada restricción de hidratos de carbono (30 g o menos al día) y a los de Foster et al se les administró la dieta de Atkins.

A pesar de las diferencias existentes entre los grupos de población estudiada y en las dietas administradas, ambos estudios consiguieron demostrar la aparición, durante los primeros 6 meses, de una reducción de peso significativamente mayor con la dieta baja en hidratos de carbono que con la dieta baja en grasas (reducción media de 6 a 7 kg con la primera frente a 2 a 3 kg con la segunda); sin embargo, las diferencias en la cuantía de la pérdida de peso (4 kg en ambos estudios) era relativamente pequeña y la adhesión a la dieta era baja en los dos grupos. Además, en el estudio de Foster et al no se encontró, en los pacientes seguidos durante 12 meses, una diferencia significativa en la pérdida de peso del grupo tratado con dieta baja en hidratos de carbono y con respecto al grupo de dieta baja en grasas.

COMENTARIO

En ambos estudios se pone de manifiesto cómo las dietas bajas en hidratos de carbono logran, durante los primeros 6 meses, una pérdida de peso mayor que la que se consigue mediante una dieta convencional, pero esta diferencia deja de ser significativa cuando transcurre un año de seguimiento.

Tanto en el estudio de Samaha como en el de Foster tiene lugar una tasa muy elevada de abandonos (53 de 132 pacientes en el de Samaha y 24 de 63 pacientes en el de Foster). Además, en ninguno de los dos estudios se realizó un seguimiento final de tales pacientes y de esta forma no se pudo observar su última pérdida o ganancia de peso. En otros estudios, sí llevaron a cabo este último control poniendo de manifiesto cómo algunos pacientes, aunque abandonan el estudio, continúan con la dieta y la pérdida de peso.

Los pacientes de ambos grupos y que siguieron una dieta baja en hidratos de carbono mostraron una reducción de los factores de riesgo coronario (como, por ejemplo: descenso

en los niveles de triglicéridos y resistencia a la insulina) y además, en el grupo de Foster et al, aparece un aumento en los niveles de HDL-colesterol de alta densidad. Los pacientes que siguieron la dieta baja en grasas presentaron un descenso en el LDL-colesterol.

En comparación con otros estudios como el dirigido por Corner y Eckel (uno de los autores del Editorial del *The New England Journal of Medicine*), y del que este año se efectuó una comunicación en la *American Diabetes Association*⁴ se incluyeron a mujeres obesas insulín-sensibles e insulín-resistentes y se observó su respuesta a una dieta alta en hidratos de carbono y baja en grasas frente a otra dieta baja en hidratos de carbono y alta en grasas. A las pacientes incluidas en el estudio se les efectuó un seguimiento de 16 semanas. Al cabo de este período se observó que las mujeres insulín-sensibles que siguieron la dieta alta en hidratos de carbono y baja en grasas presentaban una pérdida de peso significativamente mayor que aquellas a las que aleatoriamente se las había asignado una dieta baja en hidratos de carbono y alta en grasas (11,47kg vs 6,12 kg; $p < 0,01$). Las mujeres insulín-resistentes que siguieron la dieta baja en hidratos de carbono y alta en grasas perdieron, de forma significativa, más peso que las que siguieron la dieta alta en hidratos de carbono y baja en grasas (11,46 kg vs 6,12 kg; $p = 0,05$).

Los niveles de triglicéridos disminuyeron de forma significativa en todos los grupos, a excepción de las mujeres de insulín-resistentes que siguieron la dieta alta en hidratos de carbono y baja en grasas. Como conclusión se extrapoló que las mujeres obesas insulín-sensibles pierden más peso con la dieta baja en grasas, mientras que las mujeres obesas insulín-resistentes lo hacen más con la dieta baja en hidratos de carbono y alta en grasas. La sensibilidad a la insulina se determinaba, en ayunas, mediante la insulina en sangre.

La existencia de estas diferencias significativas en la pérdida de peso en las mujeres, y probablemente en los hombres, relacionando el tipo de dieta y su sensibilidad a la insulina abre un

campo de estudio en el que quedan por resolver bastantes interrogantes como, por ejemplo: ¿cuánto tiempo pueden mantener nuestros pacientes una dieta alta en grasas sin que aumente el riesgo de enfermedad cardiovascular?; ¿conocemos los efectos a largo plazo de una dieta en la prácticamente se eliminan, de forma prolongada, nutrientes tan necesarios como las frutas y verduras?

Bibliografía

1. Samaha F, et al. A Low-Carbohydrate as Compared with a Low-Fat Diet in Severe Obesity. *N Engl J Med*. 2003;348:2074-2081.
2. Foster G et al. A Randomized Trial of a Low-Carbohydrate Diet for Obesity. *N Engl J Med*. 2003;348:2082-2089.
3. Bonow R, Eckel R. *N Engl J Med*. 2003;348:2057-2058.
4. Corner MA, et al. 2003 *American Diabetes Association Meeting*, Abstract 313.

M^a Ángeles Vázquez

Hospital de La Princesa, Madrid

Valoración de la morfología de la curva de glucosa durante el test de tolerancia a la glucosa oral

Otto T, Andreas F, Fatemeh S, Fausto M et al. "Morfologic Valoration of glucose duving the oral glucose tolerance test". *Diabetes Care*, Alexandria. April 2003.

Resumen

Objetivo

El test de tolerancia a la glucosa oral (TTGO) se usa, como su propio nombre indica, para definir el grado de tolerancia a la glucosa basándose en

la glucemia a los 120 minutos. El propósito del presente estudio es la identificación de parámetros que condicionen la morfología de la curva de la glucosa plasmática medida a los 0, 30, 60, 90 y 120 minutos durante el TTGO.

Material y métodos

Se analizaron los datos del TTGO de 551 sujetos (485 con tolerancia normal [NGT], y 66 con tolerancia alterada [IGT]). Se distinguieron tres tipos de patrones: "monofásica", "bifásica" e inclasificable. La catalogación de las curvas basada en la extensión y dirección del cambio en la glucemia a la segunda hora permitió tratar la morfología de la curva de glucosa como una variable continua.

Resultados

En el grupo bifásico la relación de NTG-ITG fue ligeramente mayor (173 / 20 vs. 209 / 40, $P = 0,08$) y la de hombres-mujeres más baja (6 / 133 vs. 120 / 129, $P = 0,0003$). Los sujetos con morfología bifásica, en relación con los sujetos monofásicos, tenían significativamente menor edad y menores cifras de HbA1c, de glucemia, de BMI, de índice cadera-cintura y de área bajo la curva (AUC) de insulina ($p = 0,005$), así como una mejor sensibilidad y secreción de insulina, estimadas mediante índices validados. Al ajustar el índice en función del área bajo la curva de glucosa (como medida continua de tolerancia), quedaron completamente abolidas las correlaciones con la edad, BMI, I. cintura-cadera, HbA1c y AUC de insulinemia. Sin embargo, incluso ajustado, sigue siendo mayor en mujeres que en hombres y menor en ITG que en NTG (ambos con $P = 0,0003$).

Por último, se analizó la relación del índice morfológico con los distintos polimorfismos de los receptores de insulina: IRS-1, IRS-2, calpain-10, lipasa hepática y receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ).

Conclusiones

Se concluyó en el estudio que la morfología de la curva de glucemia durante el TTGO depende del sexo y de la tolerancia a la glucosa. Junto a esto, parecen tener cierto papel algunos factores gené-

ticos. La morfología podría ser un útil parámetro metabólico de *screening* en estudios de asociación epidemiológicos y genéticos.

COMENTARIO

Los criterios diagnósticos para la diabetes y la intolerancia a la glucosa fueron recientemente revisados por la American Diabetes Association (2000) y la Organización Mundial de la Salud (1999). Según sus últimas recomendaciones, la glucemia en ayunas (GA) y el test de tolerancia con 75 g. de glucosa oral (TTGO), son dos pruebas de primer orden para establecer el diagnóstico de diabetes mellitus, debiéndose realizar el segundo, según la OMS, en aquellos casos de alteración de la GA (110-126mg / dl) con alto riesgo de intolerancia o diabetes. Dentro de este test se toma como corte el valor puntual de la glucemia a las 2 horas de la sobrecarga (2h-PG), basándose en la estimación realizada por estas guías, en base a estudios epidemiológicos, de la equivalencia existente entre la GA de 126 mg / dl y la glucosa 2h-PG de 200 mg / dl.

Sin embargo lo que aquí se plantea es qué información extraíble de la morfología de la curva de glucemia y de su variabilidad en función de distintos parámetros, de importante valor epidemiológico, se está perdiendo. Existen ya estudios previos que han tratado de evaluar la precisión para predecir la sensibilidad a la insulina y su secreción, a partir de parámetros demográficos simples y valores obtenidos durante el TTGO, concluyendo que era posible.

La asociación encontrada entre la morfología bifásica y la tolerancia normal a la glucosa en presencia de menores concentraciones plasmáticas de insulina, se sustentaría por la mayor sensibilidad y mejor secreción de insulina en estos sujetos, que hace que con la secreción precoz se consiga una buena utilización de la glucosa administrada y un rápido retorno a las concentraciones basales de glucemia que es, por definición, lo que ocurre en el modelo bifásico.

Es reseñable, asimismo el predominio de la morfología bifásica en el sexo femenino que persiste tras el ajuste con AUC de glucosa. Podría explicarse parcialmente por la mayor frecuencia en la mujer del menor índice cintura-cadera, mayor secreción precoz de insulina y menor glucemia en ayunas, y rememora el fenómeno tradicionalmente conocido como hipoglucemia reactiva, haciendo referencia a la hipoglucemia que aparece en el período postprandial el cual, con mucha mayor frecuencia es observado, en mujeres jóvenes.

Por último, queda una puerta abierta a la aplicación de este índice morfológico en estudios genéticos para valorar la variabilidad derivada de los polimorfismos en los receptores de insulina.

Bibliografía

1. Yukihiro B, Yasuyuki U, et al. The relationship of fasting plasma glucose values and other variables to 2-h postload plasma glucose in Japanese subjects. *Diabetes Care*, Alexandria. Jul 2001.
2. Mc Cance DR, Hanson RL, et al. Comparison of tests for glycated hemoglobin and fasting and 2-h plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 308: 1994; 1323-1328.
3. Anonymous. Screening for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, Alexandria. Jan 2003.
4. Stumvoll M, Mitrouk A, Pimenta W et al. Use of the Oral Glucose Tolerance Test to Assess Insulin Release and Insulin Sensitivity. *Diabetes Care*. March 2000; 23: 295-301.

Ana Isabel Jiménez Millán

Hospital Gregorio Marañón. Madrid

1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. Prandin® 0,5 mg comprimidos. Prandin® 1 mg comprimidos. Prandin® 2 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene respectivamente: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg de repaglinida. **3. 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, convexos y van marcados con el logotipo de Novo Nordisk (toro Apis). **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. 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. **4.2. 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 periodo 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 periodos 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 metformina 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. **4.3. Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de Prandin. - Diabetes Tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulino dependiente: DMID), péptido C negativo. - Cetoacidosis diabética, con o sin coma. - Embarazo y lactancia (ver sección 4.6). - Niños menores de 12 años. - Trastornos graves de la función hepática. - Uso concomitante de gemfibrozil (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **General.** Repaglinida solo debe recetarse si continúa siendo difícil controlar el nivel de glucosa en sangre y permanecen los síntomas diabéticos a pesar de los intentos de control con dieta, ejercicio físico y reducción del peso. Repaglinida, al igual que otros secretagogos de insulina, es capaz de producir hipoglucemia. En muchos pacientes el efecto reductor de la glucosa de los hipoglucemiantes orales disminuye con el tiempo. Esto puede ser debido a una progresión de la gravedad de la diabetes o bien a una reducción de la respuesta al producto. Este fenómeno se conoce como fallo secundario para distinguirlo del fallo primario en el que el medicamento no es eficaz en un paciente cuando se administra por primera vez. Deben evaluarse el ajuste de la dosis y el seguimiento de una dieta y ejercicio antes de clasificar a un paciente como fallo secundario. Repaglinida actúa a través de una zona de unión distinta con una acción corta sobre las células β . El uso de repaglinida en caso de fallo secundario de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han realizado ensayos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina y acarbose. No se han realizado ensayos de terapia combinada con insulina o tiazolidinodionas. La combinación del tratamiento con metformina va asociada con un aumento del riesgo de hipoglucemia. Si un paciente estabilizado con cualquier hipoglucemiante oral se expone a una situación de estrés, p.ej. fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica, puede perderse el control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suprimir la toma de repaglinida y administrar provisionalmente insulina. **Grupos específicos 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. **4.5. 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 y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: gemfibrozil, claritromicina, itraconazol, ketconazol u otros medicamentos antiidiabéticos, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), bloqueantes no selectivos, inhibidores (-ECA) enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), octreotida, alcohol y esteroides anabolizantes. La coadministración de gemfibrozil, un inhibidor del CYP2C8, incrementó 8,1 veces el área bajo la curva (AUC) y 2,4 veces la C_{max} en voluntarios sanos. La vida media se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas y la concentración de repaglinida en plasma a las 7 horas aumentó 28,6 veces con gemfibrozil. El uso concomitante de gemfibrozil y repaglinida está contraindicado (ver sección 4.3 Contraindicaciones). Se ha estudiado el efecto de ketconazol, un prototipo de inhibidores potentes y competitivos de CYP3A4, sobre la farmacocinética de repaglinida, en sujetos sanos. La coadministración de 200 mg de ketconazol aumentó la repaglinida (Área bajo la curva: AUC) un 15% y C_{max} un 16%. La coadministración de 100 mg de itraconazol también ha sido estudiada en voluntarios sanos y aumentó el AUC en un 40%. No se ha observado cambio significativo sobre el nivel de glucosa en voluntarios sanos. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la coadministración de 250 mg de claritromicina, por un mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó la repaglinida (AUC) un 40% y C_{max} un 67% y aumentó el incremento medio de AUC de insulina en suero un 51% y la concentración máxima un 61%. No está claro el mecanismo exacto de esta interacción. Los agentes β -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La coadministración de otros compuestos metabolizados por CYP3A4, tales como cimetidina, nifedipina y estrógenos, no alteraron significativamente la absorción y disponibilidad 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 C_{max} media 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 de interacción en voluntarios sanos la rifampicina redujo la repaglinida (AUC) un 25%. La importancia clínica de este hecho no está clara. La 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. Las siguientes sustancias pueden reducir el efecto hipoglucemiante de la repaglinida: anticonceptivos orales, tiazidas, corticosteroides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos. Cuando estos medicamentos se administran o se retiran a un paciente que está recibiendo repaglinida, se debe vigilar estrechamente al paciente para observar posibles cambios en el control glucémico. Cuando se utiliza repaglinida junto con otros medicamentos que se secretan principalmente por la bilis igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial. **4.6. Embarazo y lactancia.** No hay estudios de repaglinida en mujeres embarazadas o en periodo 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 periodo del embarazo y durante la lactancia. Se detecta repaglinida en el leche de animales experimentales. Por este motivo, debe evitarse la toma de repaglinida durante el embarazo y no debe utilizarse en mujeres en periodo de lactancia. **4.7. 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. **4.8. 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 tiazolidinodionas. **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 solo 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. **4.9. Sobredosis.** Repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg, cuatro veces al día, durante un periodo 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. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Derivado del ácido carbamoylmetilbenzoico. (Código ATC: A10B X02). Repaglinida es un nuevo secretagogo 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 de repaglinida 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. **5.2. 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 (t_{1/2}), 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 o 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. **5.3. 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. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes.** Celulosa microcristalina (E460), Difosfato de calcio, anhídrido, Almidón de maíz, Amberlita (poliacrilina potásica), Povidona (polivídon), Glicerol 85%, Estearato de magnesio, Meglumina, Poloxamer, Óxido de hierro, amarillo (E172) (Prandin 1 mg Comprimidos), Óxido de hierro, rojo (E172) (Prandin 2 mg Comprimidos). **6.2. Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3. Periodo de validez.** 5 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el envase original y mantener el envase bien cerrado para preservarlo de la humedad. **6.5. 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 o 500 comprimidos, respectivamente. El blister (aluminio/aluminio) contiene 30, 90, 120 o 360 comprimidos, respectivamente. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases. **6.6. Instrucciones de uso y manipulación.** No aplicable. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. 2880 Bagsvaerd. Dinamarca. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/00/162/001-006 (Prandin 0,5 mg Comprimidos), EU/1/00/162/007-012 (Prandin 1 mg Comprimidos), EU/1/00/162/013-018 (Prandin 2 mg Comprimidos). **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 29 Enero 2001. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2003. **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. Medavilla Bravo J.J. Med Integral 2002; 39 (1): 25-35. 2. Halper V. Clin Pharmacokinetic 2002; 41 (7): 471-483. 3. Moses R. Exp Opin Pharmacother 2000; 1 (7): 1455-1467. 4. Massi-Benedetti M., Dambsbo P. Expert Opin Investig Drugs 2000; 9 (4): 885-898. 5. Hasslacher C. Diabetes Care 2003; 26 (3): 886-891. 6. Moses R. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107 (S-4): S136-S139. 7. De Veigt F. et al. Diabetologia 1999; 42: 926-931. 8. Van Gaal L.F. et al. Diabetes Research and Clinical Practice 2001; 53: 141-148. 9. The DECODE Study Group. Arch Intern Med 2001; 161: 397-404. 10. Culy C.R. and Janvis B. Drugs 2001; 61 (11): 1625-1662.



LABORATORIOS MENARINI, S.A.

Albora XII 387
Tel. 93 462 86 00 Fax 93 462 86 20
e-mail: info@menarini.es - www.menarini.es
E-08918 Badalona (Barcelona)

PRANDIN®
Repaglinida

dmtipo2.com



PRANDIN[®]
Repaglinida

Al ritmo de cada paciente

Paciente con Diabetes Mellitus tipo 2

Déficit de secreción de insulina⁽¹⁾

Secretagogos	
<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonilureas 	
Acción prolongada sobre la célula β ⁽²⁾	Acción rápida y breve sobre la célula β ⁽⁴⁾
No restablece el perfil fisiológico de secreción de insulina ^(2,3)	Restablece el perfil fisiológico de secreción de insulina ⁽³⁾
Hiperinsulinemia ⁽¹⁾	Insulinemia interprandial no elevada ⁽⁴⁾
Aumento de peso ⁽¹⁾	No aumenta el peso ⁽³⁾
Mayor riesgo de hipoglucemias ^(1,3)	Menor riesgo de hipoglucemias ^(1,3,4)
	Uso adecuado incluso en insuficiencia renal grave ^(2,4,5)

Monoterapia

Terapia Combinada⁽⁶⁾
(Metformina)

CON FLEXIBILIDAD

Con Prandin el paciente puede variar el horario de las comidas sin que aumente el riesgo de hipoglucemia⁽¹⁰⁾

Control del riesgo cardiovascular por partida doble:^(7,8,9)
HbA_{1c}
Glucemia posprandial



PRANDIN[®]

Repaglinida

Al ritmo de cada paciente

Posología

Inicio de tratamiento		Continuación hasta el control glucémico
3 pacientes	3 presentaciones	Dosis máxima
Tratamiento nuevo	0,5 mg	4 mg por toma 16 mg por día
Asociación a Metformina	1 mg	
Sustitución de Sulfonilurea	2 mg	

Dosificación preprandial



0,5 mg / 90 comp. / 19,95 €

1 mg / 90 comp. / 20,68 €

2 mg / 90 comp. / 21,56 €

Tres presentaciones diferentes con el mismo coste tratamiento/día,
lo que permite una mejor adaptación a cada situación

PRA-808-NOV.03



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-08918 Badalona (Barcelona)

PRANDIN[®]
Repaglinida

dmtipo2.com