

DIABETOLOGÍA AL DÍA

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

SUMARIO

Extracto de las Mesas oficiales del congreso ADA 2007

- ROSIGLITAZONA. Continúa el debate producido a partir de la publicación del metaanálisis del *New England Journal of Medicine*
- El autocontrol de glucemia no mejora los niveles de Hb A1c en diabéticos tipo 2 no tratados con insulina
- Estatinas y fibratos pueden reducir el riesgo de neuropatía diabética
- Riesgo de hipoglucemia al intensificar el control metabólico. Menor de lo habitualmente considerado

Resúmenes de las comunicaciones orales y *posters* más destacados de la Reunión "67th Scientific Sessions de la American Diabetes Association". Junio 2007, Chicago

- El tratamiento con insulina va asociado con una menor ganancia de peso en sujetos diabéticos tipo 2 bien controlados
- Rimonabant, antagonista selectivo de los receptores cannabinoides 1, incrementa los niveles plasmáticos de adiponectina independientemente de la grasa epiploica
- Progresión de la enfermedad renal en pacientes diabéticos: estudio TRIAD
- Eficacia antihipertensiva de Aliskiren en pacientes diabéticos
- Factores de riesgo para el desarrollo de neuropatía periférica en sujetos diabéticos con buen control glucémico: el papel del índice tobillo-brazo
- La determinación diaria en múltiples ocasiones de la glucemia plasmática en sujetos diabéticos tipo II va asociada a un óptimo control de las glucemias
- El incremento en la prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida aumenta la prevalencia de diabetes mellitus en los Estados Unidos
- Efectos de una dieta baja en calorías sobre el contenido miocárdico de triglicéridos y la función cardíaca
- Asociación entre las concentraciones plasmáticas de PAI-I, la obesidad y la inactividad física en sujetos diabéticos tipo II con enfermedad coronaria. Ensayo BARI2D

Repaglinida en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2

© De los textos: los autores, 2008



Coordinación editorial:
Jarpyo Editores, S.A.
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
ISSN: 1696-893X

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 6 • Número 1 • Abril 2008 • Páginas 1-12

Extracto de las Mesas oficiales del congreso ADA 2007

ROSIGLITAZONA. Continúa el debate producido a partir de la publicación del metaanálisis del *New England Journal of Medicine*

En un estudio publicado en *New England Journal* en mayo 2007 se ha comunicado la supuesta evidencia de que existe un mayor riesgo cardiovascular. El riesgo podría aumentar hasta un 41% el riesgo de eventos isquémicos cardiacos y también de muerte cardiovascular en pacientes tratados con rosiglitazona si se tienen en consideración un conjunto de 42 estudios analizados por el Dr. Stevens Nissen con este fármaco (aun aunque ningún estudio aislado presente significación estadística). En este trabajo se realiza finalmente la recomendación específica de discutir estos preocupantes datos con los pacientes asociados a dicho tratamiento en curso.

Este trabajo ha cuestionado el impacto de la rosiglitazona sobre eventos cardiovasculares y comunicado *on line* el 21 de mayo 07 ha motivado diversos editoriales y una viva controversia en la que se ha visto seriamente afectada la industria farmacéutica GSK, los clínicos, pacientes diabéticos y hasta la FDA (*Food and Drugs Administration*). La ADA ha aportado un documento de posicionamiento durante la celebración del Congreso y el candente tema fué objeto de una improvisada sesión plenaria que obtuvo la mayor asistencia de todas las celebradas en el congreso de Chicago 2007.

A los datos aportados por el cardiólogo Stevens Nissen se ha unido un análisis preliminar del estudio en curso RECORD (*Rosiglitazone Evaluated for Cardiac Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes*) con intención de aportar datos concluyentes. Sin embargo este estudio no ha podido concluir la controversia sobre el posible mayor riesgo de eventos cardiacos en los pacientes tratados con rosiglitazona. En el estudio RECORD no se encontró aumento de

SUMARIO

- 1 *Extracto de las Mesas oficiales del congreso ADA 2007*
- 3 *Resúmenes de las comunicaciones orales y posters más destacados de la Reunión "67th Scientific Sessions de la American Diabetes Association". Junio 2007, Chicago*
- 9 *Repaglinida en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2*

DIRECTOR: Pedro Conthe Gutiérrez

CODIRECTORES: Arturo Lisbona Gil, Sara Artola Menéndez

COMITÉ EDITORIAL: Esther Gargallo García, Pedro Pablo Casado Escribano, Javier García Alegría, Enrique González Sarmiento, Juan de Dios García Díaz

eventos pero sí de insuficiencia cardíaca, dato bien conocido y divulgado previamente. En todo caso los datos actualmente analizados no tienen potencia estadística para alcanzar conclusiones definitivas. No obstante los datos preliminares sí parecen mostrar también una tendencia a aumento en eventos cardiovasculares y mantiene la preocupación despertada a raíz de conocer el ya célebre metaanálisis del *New England Journal* sobre los efectos cardiovasculares de esta droga.

En el congreso ADA se celebró una mesa debate/sesión plenaria con la presencia de los principales protagonistas de generar la información que ha motivado la alarma social y de la comunidad científica. El Dr. Stevens Nissen aportó en detalle los datos que motivaron el metaanálisis mencionado, así como un análisis pormenorizado de los recientes estudios ADOPT y DREAM bajo el aspecto de eventos cardíacos agudos relacionados con la rosiglitazona. Se indicó que los datos objeto del metaanálisis fueron ya manejados por la propia compañía farmacéutica y por la FDA. De otra parte, el Dr. Philip Home, principal coordinador del estudio RECORD, se decantó por una posición más tranquilizadora negando las rotundas afirmaciones del estudio de Stevens Nissen. El estudio RECORD fue designado especialmente para valorar el riesgo cardiovascular con rosiglitazona. También intervinieron en el mismo debate como panel de expertos invitados diversos diabetólogos de máximo prestigio con el Dr. David Natham a la cabeza. La mayoría de las opiniones expresadas recomendaron no cambiar tratamientos con rosiglitazona en pacientes bajo control, pero todos los endocrinólogos panelistas coincidieron en el hecho de que no instaurarían nuevos tratamientos con rosiglitazona hasta no esclarecer el riesgo cardiovascular asociado a la droga. El Dr. David Natham defendió mantener el debate en el campo científico, evitando producir mayor confusión en la opinión pública y en los pacientes tratados actualmente con dicha droga. Algunos participantes expresaron la idea de que, dado el fenómeno mediático despertado, pueda afectar a muchos pacientes reclutados en ensayos con rosiglitazona y puedan retirarse evitando clarificar definitivamente la seguridad o riesgo asociado a este fármaco, que puede estar consiguiendo gran beneficio en el control metabólico de un buen número de pacientes.

Algunos cardiólogos, como el Dr. Valentín Fuster, han expresado posteriormente la opinión de que el análisis publicado en el *New England* parece incompleto para sacar conclusiones drásticas y, en todo caso, no se ha comunicado a la comunidad científica de forma apropiada, saltando el debate instantáneamente al público y a la prensa general. La controversia no puede darse por concluida aún.

El autocontrol de glucemia no mejora los niveles de Hb A1c en diabéticos tipo 2 no tratados con insulina

Se presentaron los datos del estudio DIGEM (*Diabetes Glycemic Education and Monitoring*) en una sesión científica del Congreso (*late breaking clinical trials*) al tiempo que los datos fueron comunicados *on line* en la revista *BMJ* de 25 junio 2007. Aunque se recomienda a menudo este tipo de autocontrol en diabéticos tipo 2 no insulinizados, este nuevo estudio sugiere que el coste y tiempo requeridos para estos controles pueden no ser eficientes. Tanto aprendiendo como no realizando sesiones formativas complementarias no se consiguió mejorar el control glucémico en el grupo de intervención en comparación con pacientes tipo 2 en práctica clínica usual.

Fueron estudiados 453 pacientes mayores de 25 años randomizados a automonitorización con y sin programa específico de instrucciones, junto con un grupo control de manejo usual. Participaron un total de 48 centros británicos y se realizaron controles de Hb A1c cada 3 meses. No se demostraron beneficios en este parámetro de control glucémico (Hb A1c), ni en otros parámetros de control analizados, incluyendo lípidos, presión arterial y peso.

Por ello, a la luz de este estudio, en pacientes diabéticos razonablemente bien controlados sin insulina, no existe actualmente clara evidencia de realizar autocontroles rutinarios de glucemia.

Estatinas y fibratos pueden reducir el riesgo de neuropatía diabética

Se presentó el estudio *Fremantle Diabetes Study*, que ha consistido básicamente en un estudio observacional mediante un largo seguimiento (8 años) en cerca de 2.000 pacientes con Dm2 del oeste de Australia. La edad media fue de 64 años.

En sus inicios (1993) sólo un 6,6% de pacientes fueron tratados con estatinas y un 3,5% con fibratos, aunque estas cifras crecieron progresivamente. Un 30% de los pacientes seguidos desarrollaron neuropatía. El uso de fibratos fue asociado con una reducción del 48% de neuropatías. Las estatinas mostraron en menor proporción (35%) un efecto también positivo.

Al ser un estudio observacional y no de intervención con un objetivo específico, los resultados deben interpretarse con cautela. Los hallazgos son concordantes con los resultados del estudio FIELD (*Fenofibrate and Event Lowering in Diabetes*) que mostraron beneficio del fibrato en reducción de complicaciones microvasculares aunque no evidenciaron reducciones significativas de morbimortalidad cardiovascular. Los mecanismos fisiológicos de esta acción de estatinas y fibratos es básicamente especulativa y sugieren que los tratamientos hipolipemiantes puedan promover la angiogénesis de *vasa vasorum* que mejoren la conducción nerviosa. No existen hasta el momento terapias efectivas para la neuropatía diabética por lo que cualquier fármaco que demostrara alguna capacidad preventiva puede ser de gran interés, ya que la neuropatía diabética deteriora en gran medida la calidad de vida de un buen número de pacientes diabéticos que la padecen.

Riesgo de hipoglucemia al intensificar el control metabólico.

Menor de lo habitualmente considerado

El riesgo de desarrollar hipoglucemia en pacientes diabéticos en los que se intensifica tratamiento por mal control parece ser bajo. Sin embargo, el riesgo de provocar hipoglucemia parece provocar dudas frecuentes sobre la intensificación del tratamiento en pacientes que no cumplen objetivos de control metabólico. Ello facilita la inercia clínica contemporizando con cifras de control glucémico inapropiadamente altas.

El estudio presentado consistió en practicar análisis de la monitorización glucémica electrónica para examinar el riesgo real de hipoglucemias confirmadas. Fueron estudiadas 6.641 pacientes en más de 46.000 visitas clínicas. Sólo un 6,7% de pacientes presentaron 3 o más episodios de hipoglucemia. Las hipoglucemias parecen concentradas en un pequeño grupo

de pacientes que deberían ser identificados para un seguimiento estrecho cuando se realizan las modificaciones terapéuticas de intensificación. Los pacientes tratados con insulina presentaron el riesgo mayor de hipoglucemias, pero incluso en ellos la intensificación terapéutica adecuada a los protocolos induce un bajo número de hipoglucemias, posiblemente menor de lo habitualmente considerado por los médicos que controlan pacientes diabéticos.

Por otro lado la conferencia Banting del congreso (*Banting Medal for Scientific Achievement Lecture*) versó sobre los mecanismos neurológicos relacionados con la hipoglucemia a niveles experimental y clínico.

Resúmenes elaborados por el
Dr. Pedro Conthe Gutiérrez
Médico Internista

Resúmenes de las comunicaciones orales y posters más destacados de la Reunión “67th Scientific Sessions de la American Diabetes Association”. Junio 2007, Chicago

El tratamiento con insulina se asocia con menor ganancia de peso en sujetos diabéticos tipo 2 bien controlados

Huizinga MM, Niswender K, Gebretsadik T, Rothman R, Shintani A, Elasy TA, *Nashville TN*

La intensificación del tratamiento con insulina va asociada a una mayor ganancia de peso corporal. Son menos conocidas las funciones de la insulina en lo que respecta a la reducción de la ingesta de alimentos y al incremento en el gasto energético. Estos efectos centrales de la insulina predominan durante la fase de euglucemia tras intensificar el tratamiento insulínico. Esta

hipótesis fue examinada comparando las modificaciones en el peso de pacientes con diabetes tipo 2 bien controlados con insulina y los que utilizaban antidiabéticos orales durante un periodo de 24 meses.

Estudio prospectivo de cohortes que incluyó a 164 pacientes diabéticos tipo 2 con buenos controles recientes de sus glucemias, presentando una hemoglobina glicosilada promedio basal de 6,7%. Se determinó en todos ellos su peso corporal al inicio del estudio y en 5 ocasiones posteriores durante las visitas de seguimiento a lo largo de los 24 meses. El objetivo primario fue la modificación del peso corporal. Se compararon los cambios en el peso corporal entre los sujetos que usaban insulina y los que en su lugar usaban antidiabéticos orales.

La edad media de los participantes fue de 55 ± 11 años. El 44% eran mujeres y un 21% eran de raza negra. La duración media de la diabetes fue de 5 años (0,5-10). De los 164 sujetos incluidos, 88 (54%) utilizaban insulina, usando 69 ± 6 unidades. El índice de masa corporal basal en los que seguían tratamiento con insulina fue de 35 ± 6 kg/m² y de 33 ± 6 kg/m² en los que no usaban insulina. Durante los 24 meses de seguimiento, aquellos que no utilizaban insulina ganaron 6 puntos adicionales en comparación con los que usaban insulina (7,3 vs 1,3, $p = 0,04$). Tras realizar ajustes en función de la edad, sexo y raza, la razón de modificación en el peso corporal permaneció siendo significativamente diferente ($p = 0,05$).

En este estudio se evidenció una menor ganancia de peso corporal en sujetos con diabetes tipo 2 en tratamiento con insulina al compararlo con sujetos en tratamiento con antidiabéticos orales. Este efecto puede ser debido a un incremento en los efectos centrales catabólicos de la insulina en sujetos con diabetes tipo 2 bien controlados.

Rimonabant, antagonista selectivo de los receptores cannabinoides 1, incrementa los niveles plasmáticos de adiponectina independientemente de la grasa epiloica

Zheng D, Catalano KJ, Chiu JD, Harrison LN, Hsu IR, Ionut V, Kabir M, Kim SP, Lottati M, Stefanovski D, Woolcott O, Bergman RN, Richey JM, Los Angeles, CA.

Estudios previos realizados en humanos y roedores han evidenciado que rimonabant, antagonista selec-

tivo del receptor cannabinoide 1, incrementa los valores plasmáticos de adiponectina. Todavía está por determinar si el aumento en los valores de adiponectina va acompañado de cambios en los depósitos corporales de grasa.

Se trató de investigar en un grupo de perros si el tratamiento con antagonistas de los receptores cannabinoides, a largo plazo, incrementa y mantiene los niveles plasmáticos de adiponectina y si las modificaciones en los valores de adiponectina podrían ser explicadas por una alteración de la masa grasa y su distribución. Se seleccionaron 9 perros mestizos, flacos y sanos. Todos ellos fueron alimentados con una dieta rica en grasas durante un periodo de 6 semanas para inducir un incremento de la adiposidad y, con ello, de la resistencia a la insulina. Posteriormente fueron randomizados a recibir, adicionalmente, rimonabant ($n = 5$) o placebo ($n = 4$). Aquellos a los que se asoció rimonabant (1,25 mg/kg diario) lo mantuvieron durante un periodo de 16 semanas. Se realizó una resonancia magnética nuclear en la semana 0, 2^a, 6^a, 12^a y 16^a para valorar los efectos de rimonabant en los depósitos de grasa corporal. Se evidenció un incremento adicional en la grasa epiloica en el grupo placebo (+20%, $p = 0,0001$) sin modificaciones en la grasa subcutánea. Por el contrario, rimonabant previno la ganancia en la grasa omental y redujo la grasa subcutánea (-16%, $p = 0,037$). Se obtuvo un incremento rápido en los valores plasmáticos medios de adiponectina en el grupo al que se asignó rimonabant, desde la primera semana de tratamiento; fue estadísticamente significativo desde la segunda semana (+32%, $p = 0,044$), con un pico máximo entre las semanas 5^a y 7^a (+67%, $p = 0,006$), manteniéndose estable el resto de las semanas (+53%, $p = 0,027$). Durante las 16 semanas de periodo de seguimiento no hubo un incremento significativo en los valores de adiponectina en el grupo placebo ($p > 0,2$).

En conclusión, los antagonistas de los receptores cannabinoides pueden aumentar y mantener los niveles plasmáticos de adiponectina mientras se sigue una alimentación rica en grasas. De este modo, el incremento de la adiponectina *per se* puede explicar el aumento en la sensibilidad a la insulina al antagonizar los receptores cannabinoides tipo 1.

Progresión de la enfermedad renal en pacientes diabéticos: estudio TRIAD

Onyemere K, Tierney ED, Johnson S, Herman WH.
Ann Arbor, MI, Atlanta, GA.

La nefropatía diabética es la causa principal de insuficiencia renal en los Estados Unidos. Aunque muchos estudios nos han informado acerca de las características de los pacientes diabéticos que van asociadas con el desarrollo de insuficiencia renal, las características que van asociadas con variaciones en la tasa de disminución del filtrado glomerular todavía no son bien conocidas.

Fueron incluidos en este estudio 4.301 sujetos diabéticos con edad igual o superior a 18 años. El 40% tenían una edad igual o superior a 65 años, el 53% eran mujeres, el 45% eran de raza blanca, el 53% eran obesos y el 20% tenían retinopatía diabética. La albuminuria estaba presente en un 20% y un 21% tenían un filtrado glomerular estimado (FGe) < 60 ml/min/1,73 m² al inicio del estudio. La disminución media en el FGe fue de 2,8 ml/min/1,73 m² tras 18 meses de seguimiento. Los sujetos con un FGe al inicio < 60 ml/min/1,73 m² mostraron un descenso mayor en comparación con aquellos con FGe > 60 ml/min/1,73 m² (-3,7 vs 0,5 ml/min/1,73 m²). En el análisis multivariante, las características que iban asociadas con una mayor disminución en el FGe fueron la macroalbuminuria (-5,4 ml/min/1,73 m², p < 0,001) y la retinopatía (-2,7 ml/min/1,73 m², p = 0,005) para todos los sujetos; macroalbuminuria (-6,5 ml/min/1,73 m², p < 0,001), sobrepeso (-4,5 ml/min/1,73 m², p = 0,01), historia previa de hipertensión arterial (-4,4 ml/min/1,73 m², p = 0,024), dislipemia (-3,0 ml/min/1,73 m², p = 0,01) y retinopatía (-4,9 ml/min/1,73 m², p < 0,001) para sujetos con FGe < 60 ml/min/1,73 m²; y macroalbuminuria (-7,3 ml/min/1,73 m², p < 0,001) y retinopatía (-2,4 ml/min/1,73 m², p = 0,04) para sujetos con FGe > 60 ml/min/1,73 m².

En conclusión, los sujetos diabéticos con sobrepeso, albuminuria, hipertensión arterial, dislipemia o retinopatía diabética son más propensos a presentar una disminución progresiva de la función renal.

Eficacia antihipertensiva de Aliskiren en pacientes diabéticos

Taylor AA, Anderson DR, Arora V, Bush Ch, Keefe DL, *Houston, TX, East Hannover, NJ.*

Los pacientes con diabetes e hipertensión arterial tienen un alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares, siendo difícil de manera habitual el control de la presión arterial en este grupo de pacientes.

En este estudio se analizan los efectos de Aliskiren, inhibidor directo de la renina, en monoterapia sobre la presión arterial sistólica y la diastólica tras 8-12 semanas de tratamiento en un subgrupo de pacientes diabéticos tipos 1 y 2 (n = 1.417, 14,9%) incluidos en 10 ensayos randomizados, doble-ciego de pacientes con hipertensión arterial (n = 9.503). La cifra de presión arterial diastólica media fue de 95-110 mmHg; el 56% eran mujeres, un 21% eran mayores de 65 años y el 81% eran de raza caucásica. La administración de 150 mg y 300 mg de Aliskiren redujo de manera significativa la presión arterial sistólica y la diastólica en comparación con placebo en el grupo global de hipertensos. La reducción en las cifras de presión arterial en pacientes que además eran diabéticos fue similar. La tasa de control en las cifras de presión arterial con 150 mg de Aliskiren (62,2%) o 300 mg (74%) fue significativamente superior (p < 0,05) al placebo (43,6%) en los pacientes diabéticos. Aliskiren fue bien tolerado; un 2,2% de sujetos diabéticos que recibieron Aliskiren en monoterapia presentaron cifras de potasio > 5,5 mmol/l (2,2%), mientras que un 0,7% presentaron valores de nitrógeno ureico > 14,28 mmol/l y de creatinina > 176,8 micromol/l.

En conclusión, Aliskiren disminuye de manera efectiva la presión arterial en pacientes diabéticos y con hipertensión arterial con un excelente perfil de seguridad.

Factores de riesgo para el desarrollo de neuropatía periférica en sujetos diabéticos con buen control glucémico: el papel del índice tobillo-brazo

Elliot J, Rajbhandaris S, Emery C, Ward J, Tesfaye S, Sheffield, Reino Unido.

El ensayo DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) evidenció una reducción del 60% en el desarrollo de neuropatía periférica diabética en una cohorte de sujetos en tratamiento antidiabético intensivo, a pesar de lo cual, la incidencia de la misma (7-12%) y de la conducción nerviosa anormal (16-33%) permaneció siendo importante. De este modo, la neuropatía periférica diabética puede desarrollarse a pesar de un intensivo control de la glucemia.

Este estudio prospectivo se llevó a cabo con la intención de determinar los factores de riesgo para el desarrollo de neuropatía periférica diabética en pacientes con óptimos controles de sus glucemias. Fueron incluidos 57 sujetos (34 varones y 23 mujeres) recién diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 (duración de la diabetes de $3,1 \pm 2,1$ años). Se realizaron varias determinaciones en 4 ocasiones durante un periodo de seguimiento de $16,2 \pm 0,5$ años (el 75% completaron el seguimiento). De la cohorte original, 30 sujetos desarrollaron neuropatía periférica diabética (53%), determinado por la presencia de 4 o más elementos anormales en los tests de conducción nerviosa de 12 posibles (por ejemplo, latencia, amplitud y velocidad en la conducción motora de los nervios mediano y peroneo común y en la conducción sensitiva de los nervios mediano y sural).

La presencia de neuropatía periférica diabética tras $19,2 \pm 2,3$ años de duración de la diabetes fue pronosticada en condiciones basales por la edad ($32,6$ vs $26,1$ años, $p = 0,006$), hemoglobina glicosilada ($8,1$ vs $6,6\%$, $p = 0,02$), colesterol total ($5,16$ vs $4,49$ mmol/l, $p = 0,02$), LDL-colesterol ($3,24$ vs $2,64$ mmol/l, $p = 0,03$), índice tobillo-brazo ($1,16$ vs $1,23$, $p = 0,04$) y por los valores medios tras el periodo de seguimiento de hemoglobina glicosilada ($9,1$ vs 7% , $p = 0,00003$), colesterol total ($3,18$ vs $2,79$ mmol/l, $p = 0,005$) y LDL-colesterol ($3,18$ vs $2,79$ mmol/l, $p = 0,03$); la media del índice tobillo-brazo no fue significativa ($1,23$ vs $1,22$, $p = 0,7$). De los pacientes situados en

el cuartil inferior según el valor de hemoglobina glicosilada (menor o igual a $7,1\%$), el 27% tenían neuropatía periférica tras 19,2 años de duración de la diabetes, comparado con un 62% en el resto de la cohorte, suponiendo una reducción del 57% en la prevalencia de neuropatía diabética en los pacientes ubicados en el cuartil inferior. La neuropatía periférica diabética en los pacientes en el cuartil inferior según su valor de hemoglobina glicosilada fue asociado con un menor índice tobillo-brazo basal ($1,07$ vs $1,29$, $p = 0,005$) y menor índice tobillo-brazo medio ($1,15$ vs $1,27$, $p = 0,037$); la diferencia en los valores lipídicos plasmáticos no fue significativa ($p > 0,05$).

En conclusión, aparte del control de la glucemia, este estudio destaca la importancia del control del colesterol a largo plazo para prevenir el desarrollo de neuropatía periférica diabética. Además, los índices tobillo-brazo basal y medio son determinantes importantes en el desarrollo de la neuropatía periférica diabética en pacientes con buenos controles glucémicos.

La determinación diaria en múltiples ocasiones de la glucemia plasmática en sujetos diabéticos tipo II va asociada a un óptimo control de las glucemias

Heinemann L, Renard E, Grunder S, Buhr A, Schweitzer MA, Neuss, Germany, Montpellier, France, Mannheim, Germany

La determinación diaria de la glucemia plasmática realizada por el propio sujeto diabético es un componente fundamental en el manejo satisfactorio de la diabetes, especialmente en pacientes diabéticos tratados con insulina. Sin embargo, existen pocos datos de ensayos clínicos previos acerca de la relación existente entre el control diario del propio paciente de su glucemia capilar y las modificaciones en los valores de hemoglobina glicosilada.

Fueron incluidos 14.015 sujetos diabéticos tipos I y II a los cuales se les preguntó acerca del número de veces a lo largo del día que realizaban determinaciones de su glucemia capilar. En todos ellos, poste-

riormente, se midió la hemoglobina glicosilada. De los 14.015 sujetos, 729 (5,2%) eran diabéticos tipo II. El 70,6% de los sujetos diabéticos tipo I y un 67,2% de los sujetos diabéticos tipo II consiguieron un valor de hemoglobina glicosilada inferior al 7,5%. El número medio de ocasiones en las que determinaron su glucemia plasmática fue de $5,3 \pm 1,7$ veces al día. Se evidenció una correlación significativa entre el valor de hemoglobina glicosilada y el número de determinaciones de glucemia capilar diarias. Sólo se obtuvieron cifras de hemoglobina glicosilada inferiores al 7% en aquellos que realizaban controles de su glucemia en 5 o más ocasiones a lo largo del día. A medida que disminuyó el número de ocasiones en las que controlaban sus glucemias a lo largo del día aumentaban los valores de hemoglobina glicosilada ($p < 0,001$).

En conclusión, el control glucémico óptimo se correlacionó con el número de determinaciones diarias de la glucemia capilar. Estos datos avalan la necesidad de realizar al menos 5 determinaciones diarias de la glucemia capilar para obtener los valores de hemoglobina glicosilada considerados óptimos.

El incremento en la prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida aumenta la prevalencia de diabetes mellitus en los Estados Unidos

Gregg EW, Cheng YJ, Narayan KMV, Thompson TJ, Williamson DF, *Atlanta, GA*

Se examinó de qué manera el incremento en la prevalencia de sobrepeso, obesidad y obesidad mórbida ha contribuido al aumento en la prevalencia de diabetes en sujetos adultos de los Estados Unidos en el periodo de tiempo incluido entre el año 1976 y el 2004. Para ello se analizaron los datos de 37.307 sujetos que participaron en las encuestas NHANES II, NHANES III o NHANES 1999-2004 (Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición). El término diabetes se definió como un valor de glucemia plasmática en ayunas igual o superior a 126 mg/dl. El índice de masa corporal (IMC) se

utilizó para clasificar a los sujetos como peso normal o peso bajo ($IMC < 25 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso (IMC entre 25-30 kg/m^2), obesidad tipo I (IMC entre 30-35 kg/m^2), obesidad tipo II (IMC entre 35-40 kg/m^2) y obesidad tipo III ($IMC > 40 \text{ kg/m}^2$). Para estimar la contribución de cada categoría de IMC en la prevalencia global de diabetes en este grupo de sujetos se dividieron los cambios en la prevalencia de diabetes-categorías de IMC mediante cambios en la prevalencia de diabetes observada en la población total. Del incremento en la prevalencia de diabetes de 5,1% en 1976 a 8,8% en 2004, se estimó que -8% fue debido a personas con peso normal o en el límite inferior; 27% por aquellos con sobrepeso y 32%, 23% y 26% por aquellos con obesidad tipos I, II y III, respectivamente. De este modo, el incremento de 9 puntos en el porcentaje de prevalencia de diabetes y el incremento de 17 puntos en la prevalencia de obesidad tipos II y III (de 4% a 13%) representa un incremento del 49% en la prevalencia de diabetes y el incremento de 17 puntos en la prevalencia global de obesidad (de 14% a 31%) representa un incremento del 80% en la prevalencia de diabetes. Además, se evidenció un gran incremento en la prevalencia de diabetes en el grupo de obesos (del 40% al 57%), y particularmente en los obesos tipo II (del 11% al 16%) y en los obesos tipo III (del 8% al 16%).

Tras los resultados obtenidos, se concluyó que el reducir el IMC por debajo de 30 kg/m^2 es más eficiente a la hora de prevenir la diabetes que reducir el IMC por debajo de 25 kg/m^2 .

Efectos de una dieta baja en calorías sobre el contenido miocárdico de triglicéridos y la función cardiaca

Hammer S, Van der Meer RW, Lamb HJ, De Roos A, Romijn JA, Smit JW, *Leiden, The Netherlands*

El acúmulo ectópico de triglicéridos en tejidos no adiposos, incluyendo el corazón, está involucrado en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo II y en la aparición de enfermedades cardíacas en modelos animales. Para determinar en humanos si la dieta

induce cambios en el contenido miocárdico de triglicéridos y su influencia en la función ventricular izquierda, se midió el contenido miocárdico de triglicéridos y la función del ventrículo izquierdo utilizando la resonancia magnética.

Fueron incluidos 10 varones sanos con una edad media de 24,5 años y un índice de masa corporal medio de 24,3 kg/m²; se les realizó un test de tolerancia oral a la glucosa, siendo el mismo normal. Se determinó el contenido miocárdico de triglicéridos y la función ventricular izquierda en condiciones basales, tras 3 días alimentándose con una dieta muy baja en calorías (473 kcal/día) y tras 3 días sin ingesta alimentaria (0 kcal/día). El contenido miocárdico en triglicéridos se vio incrementado desde 0,35-0,14% en condiciones basales, hasta 0,59-0,27% tras una dieta muy baja en calorías y hasta 1,26-0,49% tras 3 días sin ingesta de alimento ($p < 0,01$). La razón del flujo sanguíneo a través de la válvula mitral en la fase temprana de la diástole y en la contracción auricular (medida indirecta de la función diastólica) disminuyó desde 2,2-0,4 en condiciones basales, hasta 2,1-0,4 tras una dieta muy baja en calorías ($p = 0,7$) y hasta 1,8-0,4 tras 3 días sin ingesta alimentaria ($p < 0,01$). Además, la cifra de ácidos grasos libres aumentó desde 0,59-0,36 mmol/l en condiciones basales hasta 1,23-0,41 tras una dieta muy baja en calorías y hasta 1,85-0,69 tras 3 días sin ingesta de alimento ($p = 0,000$). La fracción de eyección del ventrículo izquierdo no se modificó tras una dieta muy baja en calorías (59,4%) ni tras 3 días de ayuno (60,6%) en comparación con el valor basal (59,4%, $p > 0,1$).

Estos datos demuestran que la dieta modifica los valores plasmáticos de ácidos grasos libres y de modo paralelo modifica el contenido miocárdico de triglicéridos, además de disminuir la función diastólica miocárdica. Por lo tanto, el incremento en el acúmulo miocárdico de triglicéridos no se limita a la fisiopa-

tología de la diabetes mellitus tipo II, pero refleja una respuesta fisiológica al tratamiento dietético en sujetos sanos.

Asociación entre las concentraciones plasmáticas de PAI-I, la obesidad y la inactividad física en sujetos diabéticos tipo II con enfermedad coronaria.

Ensayo BARI2D

Rana JS, Hardison R, Pratley RE, Sobel BE, Pittsburgh, PA, Burlington, VT

La obesidad y la inactividad física aumentan el riesgo de enfermedad arterial coronaria. Las concentraciones plasmáticas de PAI-I se encuentran más elevadas en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Fueron estudiados 2.238 sujetos; en todos ellos se determinó el índice de masa corporal (IMC), el nivel de ejercicio que realizaban y los valores plasmáticos de PAI-I. Los valores plasmáticos medios de PAI-I aumentaron de manera lineal a medida que se incrementaba el índice de masa corporal ($2,9 \pm 0,6$ para $IMC < 25$ kg/m², $3,0 \pm 0,6$ para $IMC 25-30$ kg/m² y $3,2 \pm 0,6$ para $IMC > 30$ kg/m², $p < 0,01$). Los valores de PAI-I se relacionaron de manera inversa con el nivel de actividad física ($3,17 \pm 0,6$ para los sujetos sedentarios, $3,15 \pm 0,6$ para los que realizaban ejercicio moderado y $3,04 \pm 0,6$ para los que realizaban ejercicio vigoroso, $p = 0,0001$). Se realizó un modelo de regresión lineal ajustado a la edad, sexo, duración de la diabetes, niveles de hemoglobina glicosilada y medicación antidiabética utilizada para valorar la relación entre categoría de IMC, nivel de actividad física y concentración de PAI-I. En comparación con los sujetos sedentarios con $IMC > 30$ kg/m², el resto de sujetos con otros IMC y otros grados de actividad tenían concentraciones de PAI-I inferiores.

En conclusión, la disminución de los valores de PAI-I puede ser un factor mediante el cual la pérdida de peso y el incremento en la actividad física disminuya el riesgo de eventos coronarios en pacientes diabéticos tipo II.

Resúmenes elaborados por la
Dra. Esther Gargallo García
Médico Internista

Repaglinida en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2

Johansen OE, Birkeland KI. Defining the Role of Repaglinide in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7:319-35.

Introducción

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), la hiperglucemia se debe a un defecto en la secreción y/o acción de la insulina. Un fenómeno observado precozmente en el desarrollo de la DMT2 es la pérdida de la primera fase de secreción de insulina, pudiendo objetivarse incluso antes de que se desarrolle la hiperglucemia. Varios estudios indican que la función de la célula beta pancreática es aproximadamente del 50% de su total cuando se diagnostica la DMT2.

Sólo en parte se conocen las razones del aumento en el riesgo de complicaciones que presentan los sujetos con DMT2; sabemos que la hiperglucemia juega un papel fundamental en el desarrollo de las complicaciones microvasculares y posiblemente también participe en la génesis de la enfermedad cardiovascular. Varios estudios han observado que no sólo la hemoglobina glicosilada, sino también las glucemias a lo largo del día, en particular la glucemia postprandial, juegan un papel importante en el desarrollo a largo plazo de las complicaciones cardiovasculares en los

sujetos con DMT2. En los últimos años se ha visto incrementado el interés por controlar la glucemia postprandial debido a que se ha observado que la hiperglucemia postprandial se relaciona con la aparición de retinopatía, tanto en sujetos con DMT2 como tipo 1.

Repaglinida es un secretagogo insulínico, de rápida acción y corta duración, que fundamentalmente controla la hiperglucemia postprandial. Disminuye la glucemia debido a su efecto directo sobre la célula beta pancreática. Repaglinida se une al receptor Kir6.2/SUR1, se cierran los canales de potasio ATP-sensibles, se despolariza la célula y finalmente se produce la secreción de insulina. Estos efectos parecen ser dependientes de una elevación simultánea de la glucemia plasmática. Además de su efecto sobre la hiperglucemia, repaglinida posee otros efectos adicionales.

Papel de repaglinida en el manejo de la diabetes mellitus tipo 2

De acuerdo con las recientes guías editadas por la *American Diabetes Association* y *European Association for the Study of Diabetes*, el tratamiento inicial de los sujetos con DMT2 debe incluir las modificaciones del estilo de vida (dieta y actividad física) y el uso de metformina en dosis crecientes. Sin embargo, no existe consenso acerca de si el tratamiento farmacológico debe formar parte del tratamiento inicial o debe reservarse para aquellos pacientes que no alcanzan los objetivos terapéuticos tras los cambios en el estilo de vida. Si tenemos en cuenta el carácter progresivo de la hiperglucemia en la DMT2 y las dificultades con las que nos encontramos al intentar alcanzar los objetivos marcados sólo con los cambios del estilo de vida, se aconseja la introducción precoz del tratamiento farmacológico con metformina. Las razones principales por las cuales la metformina es el fármaco de elección para iniciar el tratamiento son su bajo coste, su escaso riesgo de serias complicaciones y fundamentalmente los resultados del UKPDS donde

metformina en pacientes con sobrepeso se asoció a tasas más bajas de mortalidad y menor número de complicaciones cardiovasculares en comparación con otros grupos farmacológicos.

Repaglinida tiene un papel en el tratamiento de la DMT2, sobre todo cuando metformina no pueda ser utilizada por sus efectos adversos, cuando metformina no consiga controlar adecuadamente la glucemia plasmática y cuando se necesite utilizar dosis flexibles. Además, puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal en los cuales el uso de metformina y sulfonilureas está contraindicado. Utilizado en monoterapia es al menos igual de efectivo en reducir los valores de hemoglobina glicosilada que las sulfonilureas, metformina o las glitazonas; en tratamiento combinado es igual de efectivo en el manejo de la DMT2. Su propensión a inducir hipoglucemias es similar a la de las sulfonilureas, o incluso algo inferior, y se asocia a una menor ganancia de peso. Debido a la corta duración de acción debe ser administrada con cada comida.

Efectos de Repaglinida en situaciones especiales

En los pacientes con insuficiencia renal y DMT2 está contraindicado el uso de metformina y sulfonilureas. Los estudios publicados hasta la fecha indican que repaglinida es segura y efectiva en pacientes con DMT2 e insuficiencia renal pudiendo ser una opción de tratamiento incluso en aquellos con insuficiencia renal severa.

El empleo de repaglinida puede ofrecer algunas ventajas en sujetos ancianos debido a su corta duración de acción y la flexibilidad de sus dosis. La comorbilidad que a menudo presentan los sujetos ancianos, como insuficiencia cardíaca e insuficiencia renal que limitan el uso de metformina y sulfonilureas, hace que repaglinida sea uno de los fármacos de elección en los pacientes ancianos con DMT2.

Un estudio evidenció una disminución en el grosor de la íntima-media carotídea, valioso predictor de futuros eventos isquémicos cerebrales, tras tratamiento con repaglinida en un 52% de los pacientes con DMT2 en comparación con un 18% en aquellos en tratamiento con glibenclamida (gliburida). Otro estudio mostró un incremento significativo en el grosor de la íntima-media carotídea en pacientes tratados con glibenclamida, mientras que sólo se produjo una modesta e insignificante progresión en el grupo con repaglinida.

Repaglinida posee, además, efectos beneficiosos sobre los parámetros inflamatorios (PAI-1, IL-6 y PCR), lípidos (colesterol total, LDL-colesterol, triglicéridos), adiponectina, función endotelial y parámetros de activación plaquetaria.

Seguridad

Existen pocos estudios que evalúen el impacto de repaglinida sobre la mortalidad cardiovascular.

No se recomienda su uso en mujeres embarazadas ya que no se han realizado estudios con este fármaco en este grupo poblacional.

El efecto adverso más común de repaglinida es la hipoglucemia, sin embargo, la incidencia de hipoglucemias es relativamente baja, posiblemente debido a la corta duración de acción del fármaco. Otros efectos secundarios pueden ser náuseas, dolor abdominal y diarrea.

Conclusión

Repaglinida puede ser utilizada en monoterapia y en combinación con otros fármacos en el tratamiento de la hiperglucemia, incluida la postprandial, en los sujetos con DMT2. Puede ser utilizada en pacientes en diferentes estadios de la enfermedad, desde aquellos sin complicaciones hasta en aquellos con insuficiencia renal, además de en sujetos jóvenes y ancianos con otras comorbilidades. La eficacia de repaglinida ha sido demostrada ampliamente en numerosos

ensayos clínicos, sin embargo, su uso a nivel mundial es muy inferior al de las sulfonilureas, probablemente debido a que las sulfonilureas están disponibles desde hace mucho tiempo y tienen un precio inferior. Repaglinida puede ofrecer un potencial adicional en

la consecución del descenso de la glucemia plasmática en sujetos con DMT2.

Esther Gargallo García

Médico Internista

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Prandin 0,5 mg, comprimidos. Prandin 1 mg, comprimidos. Prandin 2 mg, comprimidos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada comprimido contiene respectivamente: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg de repaglinida. Lista completa de excipientes: Celulosa microcristalina (E400), Difosfato de calcio, anhidro, Almidón de maíz, Amberlita (polacrilina potásica), Povidona (polividona), Glicerol 85%, Estearato de magnesio, Meglumina, Poloxamer. **FORMA FARMACÉUTICA:** Los comprimidos de repaglinida son blancos (Prandin 0,5 mg comprimidos), amarillos (Prandin 1 mg comprimidos) o de color melocotón (Prandin 2 mg comprimidos), redondos, convexos y van marcados con el logotipo de Novo Nordisk (toro Apis). **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Repaglinida está indicada en pacientes con diabetes tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente (DMNID)) cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. Repaglinida también está indicada en combinación con metformina en pacientes diabéticos tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola. El tratamiento debe iniciarse como un complemento de la dieta y ejercicio para disminuir la glucosa en sangre relacionada con las comidas. **Posología y forma de administración:** Repaglinida se administra preprandialmente y la dosis se ajusta individualmente para optimizar el control glucémico. Aparte del autocontrol usual ejercido por el propio paciente del nivel de glucosa en sangre y/o orina, el médico deberá controlar periódicamente la glucosa en sangre del paciente para determinar la mínima dosis eficaz para el paciente. Además, los niveles de hemoglobina glicosilada son también útiles para controlar la respuesta del paciente al tratamiento. El control periódico es necesario para detectar un efecto hipoglucemiante inadecuado a la dosis máxima recomendada (es decir fallo primario) y la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un período inicial eficaz (es decir fallo secundario). En pacientes diabéticos tipo 2 controlados normalmente mediante dieta, que sufren una falta transitoria de control, puede resultar suficiente administrar repaglinida en períodos cortos. Repaglinida debe tomarse antes de las comidas principales (es decir, preprandialmente). **Dosis inicial:** La dosis deberá ser determinada por el médico según las necesidades del paciente. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg. Deben pasar una o dos semanas entre las fases de ajuste de dosis (determinadas por la respuesta de la glucosa en sangre). Si los pacientes han recibido otro hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg. **Mantenimiento:** La dosis individual máxima recomendada es de 4 mg tomada con las comidas principales. La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg. **Grupos específicos de pacientes:** Repaglinida se excreta principalmente por la bilis y por lo tanto, la excreción no está afectada por trastornos renales. Solamente 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). 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)s:** 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. **Contraindicaciones:** • Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de Prandin. • Diabetes tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulino dependiente: DMID), péptido C negativo. • Cetocacidosis diabética, con o sin coma. • Embarazo y lactancia (ver Embarazo y lactancia). • Niños menores de 12 años. • Trastornos graves de la función hepática. • Uso concomitante de gemfibrozilo (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Advertencias y precauciones especiales de empleo. General:** Repaglinida sólo 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 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 a secretagogos de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han realizado ensayos clínicos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina y acarbasos. No se han realizado ensayos de terapia combinada con insulina o glitazonas. 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. El uso de repaglinida puede estar asociado con un aumento en la incidencia del síndrome coronario agudo (por ej. infarto de miocardio). (ver Reacciones adversas). **Uso concomitante:** El uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar, ya que el perfil de seguridad de esta combinación no se ha establecido a dosis mayores de 0,25 mg de repaglinida y 320 mg de trimetoprim. (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica. Prandin se debe utilizar con precaución durante la administración concomitante con inductores de CYP2C8 (por ej. Rifampicina y la Hierba de San Juan, Hypericum perforatum). Cuando hay un uso concomitante de rifampicina y repaglinida, se debe ajustar la dosis de repaglinida en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar el tratamiento con rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **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 < 18 años o en pacientes > 75 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos grupos de pacientes. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Se sabe que ciertos medicamentos influyen sobre el metabolismo de la glucosa. Por lo tanto el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones. Los datos in vitro indican que repaglinida se metaboliza principalmente por CYP2C8, pero también por CYP3A4. Los datos clínicos en voluntarios sanos apoyan a CYP2C8 como el enzima más importante que participa en el metabolismo de repaglinida, con CYP3A4 jugando un papel menor, pero la contribución relativa de CYP3A4 puede aumentar si CYP2C8 está inhibido. En consecuencia, el metabolismo y con ello el aclaramiento de repaglinida puede estar alterado por medicamentos que influyen en las enzimas citocromo P-450, vía inhibición o inducción. Debe tenerse especial cuidado cuando ambos inhibidores de CYP2C8 y 3A4 se coadministran simultáneamente con repaglinida. Las siguientes sustancias pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: gemfibrozilo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim u otros medicamentos anti-diabéticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), β-bloqueantes no selectivos, inhibidores (-ECA) enzima convertora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), octreotida, alcohol y esteroideos anabolizantes. La coadministración de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor del CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) incrementó 8.1 veces el área bajo la curva (AUC) de repaglinida y 2,4 veces el Cmax en voluntarios sanos. La vida media se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas, dando lugar a un posible aumento y una prolongación del efecto hipoglucemiante de repaglinida y la concentración de repaglinida en plasma a las 7 horas aumentó 28,6 veces con gemfibrozilo. El uso concomitante de gemfibrozilo y repaglinida está contraindicado. (ver Contraindicaciones). La coadministración de trimetoprim (160 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) aumentó el valor AUC de repaglinida, Cmax y t1/2 (1,6 veces, 1,4 veces y 1,2 veces, respectivamente) sin efectos sobre los niveles de glucemia estadísticamente significativos. Esta falta de efecto farmacodinámico se observó con una dosis sub-terapéutica de repaglinida. Debido a que el perfil de seguridad de esta combinación todavía no se ha establecido con dosis mayores que 0,25 mg para repaglinida y de 320 mg para trimetoprim, el uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar. Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, pero también de CYP2C8, actúa tanto de inductor como de inhibidor del metabolismo de repaglinida. Siete días de pre-tratamiento con rifampicina (600 mg), seguido por la co-administración de repaglinida (una dosis única de 4 mg) al séptimo día dió lugar a un valor AUC 50% inferior (efecto combinado de inducción e inhibición). Cuando repaglinida se administra 24 horas después de la última dosis de rifampicina, se observó un valor AUC de repaglinida con un 80% de reducción (efecto de inducción, solamente). El uso concomitante de rifampicina y repaglinida puede por lo tanto, necesitar el ajuste de la dosis de repaglinida, en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar la rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. No se puede excluir que otros inductores, por ej. fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan (Hypericum perforatum), puedan tener un efecto similar. Se ha estudiado el efecto de ketoconazol, un prototipo de inhibidores potentes y competitivos de CYP3A4, sobre la farmacocinética de repaglinida, en sujetos sanos. La coadministración de 200 mg de ketoconazol aumentó la repaglinida (área bajo la curva: AUC y Cmax) en 1,2 veces, con perfiles de concentración de glucosa en sangre alteradas en menos del 8% cuando se administró de forma concomitante (una dosis única de 4 mg de repaglinida). La coadministración de 100 mg de itraconazol, un inhibidor de CYP3A4, también ha sido estudiada en voluntarios sanos y aumentó el valor AUC en 1,4 veces. 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 potente mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó ligeramente (AUC) de la repaglinida en 1,4 veces y Cmax en 1,7 veces y aumentó el incremento medio del valor AUC de insulina en suero en 1,5 veces y la concentración máxima en 1,6 veces. No está claro el mecanismo exacto de esta interacción. Los agentes β-bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La coadministración de cimetidina, nifedipina, estrógenos o simvastatina con repaglinida, todos los substratos CYP3A4, no alteraron significativamente los parámetros farmacocinéticos de repaglinida. La repaglinida no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de 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, rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, 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. **Embarazo y lactancia:** No hay estudios de repaglinida en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de repaglinida en mujeres embarazadas. Hasta la fecha, se ha visto que repaglinida no es teratogénica en estudios en animales. Se observó embriotoxicidad, desarrollo anormal de miembros en fetos y recién nacidos en ratas expuestas a dosis elevadas en el último período del embarazo y durante la lactancia. Se detecta repaglinida en el leche de animales experimentales. Por este motivo, debe evitarse la toma de repaglinida durante el embarazo y no debe utilizarse en mujeres en período de lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** Se debe informar a los pacientes que tomen precauciones para evitar hipoglucemias mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes cuya percepción de los síntomas de aviso de hipoglucemia es escasa o inexistente o que tienen frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debe evaluarse la conveniencia de conducir. **Reacciones adversas:** Basándose en la experiencia con repaglinida y con otros hipoglucemiantes se han observado las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen como: raras (≥1/10.000, ≤1/1.000) y muy raras (<1/10.000). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Raras: 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, requiriendo asistencia por terceros, 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Durante la comercialización se han notificado casos de hipoglucemia en pacientes tratados con repaglinida en combinación con metformina o glitazonas. **Trastornos gastrointestinales.** Raras: Dolor abdominal y náuseas. Muy raras: 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 difieren de los efectos observados con otros secretagogos orales de insulina. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Raras: 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. Pueden ocurrir muy raramente reacciones de hipersensibilidad generalizada o reacciones inmunológicas tales como vasculitis. **Trastornos oculares.** Muy raras: Trastornos visuales. Los cambios de los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Tales trastornos se han observado sólo en muy pocos casos después de iniciarse el tratamiento con repaglinida. Estos casos no dieron lugar a suprimir el tratamiento con repaglinida en ensayos clínicos. **Trastornos cardíacos.** Raras: enfermedad cardiovascular. La diabetes tipo 2 está asociada con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio epidemiológico, se ha informado de una incidencia superior del síndrome coronario agudo, en el grupo tratado con repaglinida. Sin embargo, la causalidad de la relación no se ha establecido. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Trastornos hepatobiliares.** Muy raras: 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 distensión hepática grave. **Sobredosis:** Repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg, cuatro veces al día, durante un período de 6 semanas. No se presentaron problemas de seguridad. Ya que en este estudio se evitó la hipoglucemia gracias a un aumento de la ingestión de calorías, una sobredosis relativa puede producir un efecto hipoglucemiante exagerado 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 por vía oral). Los casos más graves de hipoglucemia con convulsiones, pérdida de consciencia o coma, deben tratarse con glucosa intravenosa. **Incompatibilidades:** No procede. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. DK-2880 Bagsværd. Dinamarca. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 06/2007. **PRESENTACIÓN Y PVP:** Prandin 0,5 mg comprimidos: envase con 90 comprimidos, PVP/IVA: 18,33 euros. Prandin 1 mg comprimidos: envase con 90 comprimidos, PVP/IVA: 19,00 euros. Prandin 2 mg comprimidos: envase con 90 comprimidos, PVP/IVA: 19,79 euros. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida. **BIBLIOGRAFÍA:** 1) Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jonler M, Porsken B. Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes. A randomized double-blind study with repaglinide. Diabetes Care 2002; 25 (2): 342-346.

En diabetes tipo 2
asociada a Insuficiencia Renal

Antes de las comidas...

 **PRANDIN**[®]
Repaglinida

Restablece el perfil fisiológico de la secreción de insulina¹⁾



 GRUPO
MENARINI
www.menarini.es