

DIABETOLOGÍA AL DÍA

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

SUMARIO

Aspectos genéticos de la diabetes y su efecto sobre la respuesta terapéutica

La persistencia de hiperglucemia tras el ictus se asocia de forma independiente con la expansión del infarto y con una peor evolución clínica

La diabetes mellitus en presencia de hipertensión mantenida o de bata blanca se asocia a mayor riesgo de infartos cerebrales silentes

Regresión de la microalbuminuria en la diabetes mellitus insulín-dependiente

Sensibilidad a la insulina, secreción insulínica y grasa abdominal

© De los textos: los autores, 2004

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

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 2 • Número 1 • Enero 2004 • Páginas 1-12

Aspectos genéticos de la diabetes y su efecto sobre la respuesta terapéutica

Pearson E. et al. Genetic cause of hyperglycaemia and response to treatment in diabetes. *The Lancet* 2003; 362: 1275-1281.

Resumen

El incremento de la diabetes tipo 2, actualmente, es un grave problema de salud a nivel mundial. Existen muchos subtipos de diabetes no insulín-dependiente; por ejemplo, el tipo MODY que se presenta en individuos jóvenes (menores de 25 años), por disfunción de células beta, con herencia autosómica dominante. En estos pacientes se han observado mutaciones heterocigotas del factor hepático nuclear (HNF)-1alfa.

En el siguiente estudio, se plantea la hipótesis siguiente: los pacientes con diabetes HNF-1alfa presentan mejor respuesta al tratamiento con sulfonilureas que aquellos con diabetes tipo 2. Se proponen tres posibles mecanismos para explicar la sensibilidad a las sulfonilureas: responden con una mayor secreción de insulina, producen la misma cantidad de insulina pero más sensible; o presentan un metabolismo más acelerado de las sulfonilureas.

Métodos

Se seleccionaron dos grupos de pacientes: el primer grupo incluía a pacientes con mutación HNF-1alfa y el segundo con diabetes tipo 2 de causa desconocida y con diagnóstico posterior a los 40 años. Se excluyeron pacientes con intolerancia conocida a glicazida o metformina o con inadecuada respuesta previa a estos fármacos. El período de seguimiento fue desde febrero del 2001 hasta agosto del 2002.

Los pacientes de forma randomizada recibieron tratamiento con metformina o con glicazida durante seis semanas. El primer objetivo fue una reducción de la glucosa plasmática. Objetivos secundarios fueron la respuesta a la fructosa,

SUMARIO

- 1 Aspectos genéticos de la diabetes y su efecto sobre la respuesta terapéutica
- 4 La persistencia de hiperglucemia tras el ictus se asocia de forma independiente con la expansión del infarto y con una peor evolución clínica
- 6 La diabetes mellitus en presencia de hipertensión mantenida o de bata blanca se asocia a mayor riesgo de infartos cerebrales silentes
- 8 Regresión de la microalbuminuria en la diabetes mellitus insulín-dependiente
- 10 Sensibilidad a la insulina, secreción insulínica y grasa abdominal

DIRECTOR: Pedro Conthe

CODIRECTORES: Arturo Lisbona Gil, Sara Artola, Eloy Pacho

COMITÉ EDITORIAL: Yolanda Casillas, Marta Lara, José Mora, Eduardo Martínez Litago

y determinar el número de pacientes que toleraban la dosis máxima de sulfonilureas sin hipoglucemia.

La respuesta secretora aguda pancreática se determinó comparando la secreción de insulina tras una dosis de glucosa y tras la administración de tolbutamida intravenosa. La respuesta crónica a las sulfonilureas se calculó con los cambios en la concentración de insulina a las seis semanas de tratamiento. Asimismo se calculó el metabolismo de las sulfonilureas a través del aclaramiento de tolbutamida. Por último, se determinó la sensibilidad a la insulina.

El análisis estadístico se realizó según el supuesto de intención de tratar.

Resultados

No existieron diferencias en el índice de masa corporal y en el valor de la glucosa plasmática previa al tratamiento en los pacientes del estudio. Respecto a la edad, los pacientes del grupo de diabetes HNF-1alfa eran más jóvenes y la duración de su enfermedad era mayor.

En los pacientes con diabetes HNF-1alfa, la respuesta a la glicazida fue mejor que a la metformina. En cambio, en los pacientes con diabetes tipo 2 no existieron diferencias. El descenso de la glucosa como consecuencia a la glicazida fue mayor en la diabetes HNF-1alfa; pero con la metformina las respuestas fueron similares en los dos tipos de diabetes.

Los valores de la fructosa fueron más bajos con la glicazida que con la metformina en los pacientes con diabetes HNF-1alfa. En cambio, en la diabetes tipo 2 los valores fueron más altos con la glicazida que con la metformina.

Todos los pacientes con diabetes tipo 2 toleraron dosis máximas de ambos fármacos; en cambio, en el otro grupo, 4 pacientes presentaron hipoglucemia sintomática de forma recurrente con dosis máximas y otro paciente de este grupo no toleró la metformina por efectos secundarios de tipo gastrointestinal.

La sensibilidad a la insulina fue superior en los pacientes con diabetes HNF-1alfa, comparando con los diabéticos tipo 2, a pesar de que los dos grupos presentaban valores similares de glucosa plasmática e índice de masa corporal. El tipo de diabetes y el diámetro de la cintura tienen un efecto independiente sobre la sensibilidad de la insulina, pero el sexo y la edad no lo presentan. Las sulfonilureas incrementan la secreción de insulina, tras seis semanas de trata-

miento, de forma significativa en la diabetes HNF-1alfa respecto a la tipo 2.

La respuesta a la infusión intravenosa de glucosa fue más baja en los diabéticos HNF-1alfa; en cambio, tras la infusión de tolbutamida no hubo diferencias.

En los individuos sanos, existe una relación recíproca entre la función de las células beta y la sensibilidad a la insulina; dicha relación no se da en pacientes diabéticos. En estos casos se propone un índice que se calcula multiplicando la función de las células beta por la sensibilidad a la insulina. Este índice, en respuesta a la glucosa, es similar en ambos grupos; pero en respuesta a la tolbutamida es más alto en la diabetes HNF-1alfa.

Las diferencias en las respuestas de los dos tipos de diabetes no se explican por diferencias en el metabolismo de sulfonilureas ni por el aclaramiento de la tolbutamida.

Discusión

El estudio demuestra que la etiología de la diabetes afecta la respuesta terapéutica, demostrando el mecanismo de dicha respuesta. Los pacientes con mutación del gen HNF-1alfa presentan mejor respuesta a la glicazida que los pacientes con diabetes tipo 2 con similar índice de masa corporal y glucemia plasmática basal.

Los resultados del estudio demuestran que son frecuentes las hipoglucemias en pacientes con mutación HNF-1alfa, con el inicio del tratamiento con sulfonilureas, proponiendo el uso de dosis bajas iniciales.

Existen limitaciones en nuestro estudio: en primer lugar, el pequeño tamaño muestral que impide detectar mínimas diferencias entre los dos grupos de pacientes. Además, el frecuente uso de sulfonilureas previamente al estudio, en los diabéticos HNF-1alfa, supone un sesgo de selección.

Se propone un mecanismo para el incremento de la respuesta de la glucosa a las sulfonilureas, en la diabetes HNF-1alfa: un incremento de la respuesta secretora pancreática y un aumento de la sensibilidad de la insulina a la secreción de insulina, es decir, existe una hiperexcitabilidad del páncreas a las sulfonilureas.

Los pacientes con diabetes HNF-1alfa presentan defectos en el funcionamiento de las células beta,

según se ha demostrado en modelos *in vitro*. En estos modelos, existe un descenso en las proteínas del RNA mensajero que actúa en la absorción de glucosa, la glicólisis y el metabolismo mitocondrial. Las sulfonilureas actúan a dichos niveles estimulando la secreción de insulina, explicando la buena respuesta a estos fármacos en dichos pacientes.

La sensibilidad de la insulina es mayor en la diabetes HNF-1alfa, aunque el test no es del todo correcto, pero los datos son similares a otros estudios previos.

En los modelos animales existen diferencias en el metabolismo de las sulfonilureas en los dos tipos de diabetes; dichas diferencias no se presentan en los estudios realizados en humanos.

En conclusión, los resultados del estudio demuestran que la etiología de la diabetes determina la respuesta a antidiabéticos orales. Estos efectos farmacocinéticos son debidos a diferencias en la fisiopatología de las células beta pancreáticas más que a variaciones en el metabolismo de los fármacos. Este estudio establece que el mecanismo genético en la diabetes es importante en el manejo de estos pacientes y debe ser evaluado en el estudio inicial del paciente.

COMENTARIO

La diabetes se considera, en el momento actual, como una de las epidemias del siglo XXI, no sólo por su prevalencia sino principalmente por su importancia como factor de riesgo cardiovascular. El estudio *Multiple Risk Factor Intervention Trial* (MRFIT, 1982) demostró que el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular fue tres veces mayor en los diabéticos. La frecuente asociación de varios factores de riesgo cardiovascular es otra circunstancia que eleva la tasa de mortalidad de forma proporcional, siendo siempre superior en la población diabética que en la no diabética. La importancia de la diabetes en la enfermedad cardiovascular y sus implicaciones pronósticas obliga a ampliar el conocimiento sobre dicha enfermedad en todos sus aspectos: etiología, genética, fisiopatología, clínica y posibilidades terapéuticas.

La diabetes mellitus engloba un grupo de trastornos genéticos y clínicamente heterogéneos que tienen en común una tolerancia disminuida a la glucosa que se expresa por la presencia de hiperglucemia, que de forma crónica se asocia con

afectación microvascular y macrovascular, desencadenándose daño, disfunción y fracaso de diferentes órganos.

En los últimos años, la OMS ha propuesto una nueva clasificación etiológica, que incluye cuatro categorías: diabetes tipo 1, tipo 2, otros tipos específicos que engloban defectos genéticos y la diabetes gestacional.

La diabetes tipo 1 se caracteriza por la existencia de un proceso de destrucción de las células beta pancreáticas produciéndose una deficiencia absoluta de insulina. Presenta un origen autoinmune y el único tratamiento posible es la administración de por vida de insulina.

La diabetes tipo 2 se debe a un defecto en la acción periférica de la insulina (resistencia a la insulina) en órganos diana, junto con un descenso de la secreción de insulina de las células pancreáticas. Constituye la forma de diabetes más habitual, con frecuente asociación familiar con diferentes mecanismos genéticos complejos, aun no bien establecidos.

Entre los otros tipos específicos se incluye un grupo heterogéneo de formas de diabetes; entre ellos el subgrupo de trastornos genéticos, con una significación patógena importante porque su tratamiento y manejo pueden ser distintos a las formas habituales de diabetes; como se refleja en el anterior estudio donde se compara la respuesta al tratamiento en los pacientes con diabetes tipo 2 y en aquellos con defectos genéticos.

Se conocen varias formas de diabetes asociadas a defectos genéticos de la función de la célula beta. La hiperglucemia es ligera, apareciendo por debajo de los 25 años, con clara incidencia familiar con herencia autosómica dominante. Actualmente se han descrito varias formas de este tipo de diabetes identificándose anomalías en loci genéticos en distintos cromosomas. El anterior estudio se refiere a la respuesta a antidiabéticos orales, de un tipo específico de trastorno genético por mutación en el cromosoma 12 que produce alteraciones en el factor de transcripción nuclear hepatocítico, HNF-1alfa.

El tratamiento farmacológico de la diabetes se ha revolucionado en la última década, dada la introducción de diferentes antidiabéticos orales, con distintos mecanismos de acción, que permite efectos de suma en el control de la hiperglucemia.

Esta variedad de oferta terapéutica obliga al médico a individualizar la elección terapéutica más apropiada, de acuerdo con las características de cada paciente. Esto refleja la importancia de la fisiopatología de cada tipo de diabetes en la elección del mejor tratamiento, demostrándose en el presente estudio que los pacientes con diabetes HNF-1alfa presentan una mayor sensibilización a las sulfonilureas, dado el mecanismo de acción de éstas. Estos fármacos actúan a nivel de la célula beta aumentando la secreción de insulina. Su principal efecto adverso son las frecuentes hipoglucemias que suelen ser severas y prolongadas, como se demuestra en el estudio, recomendándose la utilización de dosis mínimas efectivas. El aumento de la secreción de la insulina es otro efecto habitual, aumentando la resistencia insulínica, lo que explica su menor efecto en pacientes con diabetes tipo 2.

En el presente estudio, se compara la respuesta de los pacientes a las sulfonilureas y a las biguanidas: metformina. El mecanismo de acción de la metformina es múltiple: disminución de la producción hepática de la glucosa, captación muscular de la glucosa, disminución de la producción y oxidación de ácidos grasos, descenso de la absorción intestinal de la glucosa. Sus efectos adversos más habituales son de tipo gastrointestinal; las hipoglucemias no son habituales.

La elección terapéutica en la diabetes no está oficialmente establecida, dada la escasez de estudios controlados que valoren las opciones terapéuticas en función de las características clínicas del tipo de diabetes. En el presente estudio de forma randomizada y controlada se demuestra la mayor eficacia de las sulfonilureas en el tratamiento de pacientes HNF-1alfa, basándose en la presunción del predominio de la disfunción secretora de la célula pancreática sobre la resistencia insulínica, habitual en los diabéticos tipo 2.

La eficacia de ambos tipos de fármacos es independiente de la edad, peso corporal, duración de la diabetes y niveles plasmáticos de insulina. En cambio el diámetro de la cintura y el tipo de diabetes influyen sobre la eficacia terapéutica, como se refleja en los resultados del estudio.

En conclusión, el estudio demuestra la mayor eficacia de las sulfonilureas en los pacientes con defectos genéticos; pero son necesarios mayor número de ensayos prospectivos para afianzar esta eficacia. Además, en el estudio se demuestra que

esta eficacia es debida al mecanismo de acción de estos fármacos y la especial fisiopatología de los defectos genéticos. Esto obliga al médico a profundizar sobre la genética de la diabetes, para un adecuado control de la enfermedad.

Ana Isabel García Sánchez
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

La persistencia de la hiperglucemia tras el ictus se asocia de forma independiente con la expansión del infarto y con una peor evolución clínica

Tracey A. Baird, MRCP; Mark W. Parsons, FRACP; Thanh Phan, FRACP; Ken S. Butcher, PhD, FRACP; Patricia M. Desmond, MSc, FRACR; Brian M. Tress, MD, FRACR; Peter G. Colman, FRACP; Brian R. Chambers, MD, FRACP; Stephen M. Davis, MD, FRACP, FRCP. Persistent Poststroke Hyperglycemia Is Independently Associated With Infarct Expansion and Worse Clinical Outcome. *Stroke*. 2003; 34:2208.

Introducción y objetivo

La hiperglucemia durante el ictus isquémico se asocia con el incremento de la mortalidad y la morbilidad. Estudios en animales han propuesto que la expansión del infarto podría ser la responsable de estos acontecimientos. La influencia de la hiperglucemia persistente tras el ictus no ha sido previamente examinada. Se mide el nivel de glucosa en sangre tras el ictus isquémico agudo y se correlaciona con los cambios de volumen en el infarto mediante MRI (imagen de resonancia magnética).

Material y métodos

Se estudian 25 pacientes con sintomatología de ictus isquémico en las primeras 24 horas. Se monitorizan los niveles de glucosa en sangre con un monitor de glucosa (CGMS), y se miden cada 4 horas los niveles de glucosa capilar (BGL) durante 72 horas tras el ingreso. El MRI y la sintomatología se clasifican por tiempo de evolución en agudos (media, 15 horas), subagudos (media, 5 días), e ictus evolucionados (media, 85 días).

Resultados

La media de glucosa CGMS y la media de glucosa BGL se correlacionan con el volumen de infarto y los cambios entre las MRI en los agudos y subagudos ($r \geq 0,60$, $P < 0,01$), agudos e ictus evolucionados MRI ($r = 0,56$, $P = 0,01$), los resultados según la escala de la NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) ($r \geq 0,53$, $P < 0,02$), y los resultados según la escala modificada de Rankin (mRS; $r = 0,53$, $P = 0,02$). La severidad y los cambios finales del volumen infartado y los resultados de NIHSS y mRS fueron significativamente superiores en los pacientes con valores de glucosa media de CGMS o media de BGLA ≥ 7 mmol/L. El análisis de regresión múltiple indica que ambas medias de niveles de glucosa, tanto la media CGMS como BGL mostraron una asociación independiente con el incremento final de los cambios en el volumen infartado.

Conclusiones

La persistencia de hiperglucemia registrada a través de monitorización de la glucemia es un factor independiente y determinante para la expansión del infarto y se asocia con una peor evolución. Hay una necesidad urgente de estudiar la normalización de los niveles de glucosa en sangre tras el ictus.

COMENTARIO

La asociación de la diabetes mellitus como un predictor independiente para la incidencia de ictus isquémico está bien demostrada y descrita en múltiples estudios. Un meta-análisis realizado por Capes et al. describía un aumento de la mortalidad de casi el 4% en los pacientes con ictus e hiperglucemia sin diagnóstico previo de diabetes mellitus. De esta forma se abre un campo de estudio novedoso. Los autores del artículo diseñan el primer estudio clínico que monitoriza los niveles de glucosa en sangre para

correlacionar la gravedad, la glucemia y las imágenes obtenidas por resonancia magnética (MRI).

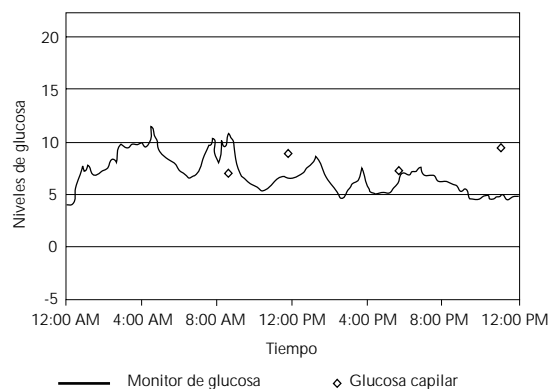


Figura 1. Niveles de glucosa (CGMS) (a) y los estudios MRI correspondientes (b,c,d) en un paciente con infarto de la arteria cerebral anterior e hiperglucemia persistente.

Está demostrado y descrito en todos los manuales de urgencias médicas que se deben evitar las soluciones glucosadas en las primeras horas del infarto y tratar adecuadamente la hiperglucemia cuando se produzca. En modelos animales la hiperglucemia aumenta el área del infarto y los pacientes con ictus e hiperglucemia tienen una mortalidad tres veces mayor que los normoglucémicos. No obstante se han de evitar situaciones de hipoglucemia y tratarla si se presenta, puesto que también aumenta el área del infarto, evitando la posible hiperglucemia posterior.

El estudio de Dávalos et al. mostró cómo la atención precoz y especializada mejora el pronóstico del ictus. En los últimos años se ha demostrado de forma fehaciente que la asistencia precoz, especializada y multidisciplinaria, en el tratamiento específico del ictus mejora el pronóstico de los pacientes que lo sufren. Así, se ha demostrado que el manejo del ictus en unidades de agudos en que se optimizan las diferentes variables de la homeostasis (la hipertensión arterial, la hiperglucemia, la hipertermia y la hipertensión intracraneal, que son indicadores independientes de mal pronóstico tras un ictus), así como la prevención y el tratamiento de las complicaciones (el 25% de pacientes empeoran en las primeras 24-48 horas como consecuencia

de su aparición), ya que no se ha descrito clara evidencia del beneficio de ningún tratamiento en el ictus hasta la última década.

Los propios autores realizan una autocrítica interesante relacionada con la definición de hiperglucemia, en primer lugar porque podrían tratarse de pacientes con una diabetes subclínica, sin diagnóstico previo, aunque para esto se mide en todos los pacientes la hemoglobina glicosilada, que teóricamente debería describir la situación metabólica en las semanas previas al ictus. En relación a esto los autores defienden que se ha tomado en cuenta este detalle, pero posteriormente no se estratifican los datos obtenidos según esta variable, probablemente porque el número de pacientes estudiados es pequeño. En segundo lugar, parece que podría modificar los niveles de glucosa plasmática el tratamiento con fibrinolíticos como el rtPA, los autores aportan bibliografía que parece demostrar lo contrario.

En relación con el tratamiento fibrinolítico, Álvarez Sabin et al. *Stroke* May 2003 describen en los resultados de un estudio prospectivo de pacientes tratados con fibrinólisis tras diagnóstico precoz de ictus, en este estudio, al igual que en el artículo original que en esta ocasión se presenta, se observa una peor evolución de los pacientes con glucemias superiores a 140 mg/dl en suero.

Es interesante, no obstante, analizar el problema de una forma global como corresponde a la medicina interna. Se observa que diferentes disciplinas (cardiólogos, intensivistas, neurólogos, etcétera) trabajan aspectos con hipótesis muy semejantes. Se han publicado artículos en revistas de alto impacto como *Critical Care Med.*, se han publicado trabajos que demuestran un descenso de la mortalidad en pacientes con un *score* alto de gravedad tras el control intensivo de los niveles de glucemia. En una línea de investigación similar, se han publicado en revistas especializadas como *Circulation*, la importancia de mantener la glucemia por debajo de 140 mg/dl en suero para mejorar el pronóstico del infarto agudo de miocardio y tras la reperfusión, tanto con agentes fibrinolíticos como con técnicas de angioplastia.

El artículo original de Tracey A. Baird et al. presenta limitaciones para poder obtener conclusiones extrapolables al resto de la población, pero presenta una magnífica línea de trabajo para

aumentar la supervivencia y disminuir la comorbilidad del ictus.

Eduardo Martínez Litago
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

La diabetes mellitus en presencia de hipertensión mantenida o de bata blanca se asocia a un mayor riesgo de infartos cerebrales silentes

Kazuo Eguchi, Kazuomi Kario, Kazuyuki Shimada. Greater Impact of Coexistence of Hypertension and Diabetes on Silent Cerebral Infarcts. *Stroke* 2003 34: 2471-2474.

Introducción

La presencia de infartos cerebrales silentes (ICS) o con baja expresividad clínica son muy comunes en la práctica diaria, en especial en personas mayores y en pacientes diabéticos. La presencia de estos infartos asintomáticos ha sido propuesta como un señalador de marcado mal pronóstico cardiovascular, resultando difícil establecer otros signos más tempranos de daño vascular cerebral. El objetivo principal de este estudio fue evaluar la prevalencia y factores determinantes de ICS en sujetos hipertensos con o sin diabetes mellitus (DM).

Método

Se estudiaron 360 sujetos hipertensos asintomáticos con o sin DM (edad media, 67,4 años; rango de 41 a 88 años). Se realizaron determinaciones de presión arterial ambulatoria y resonancia cerebral. Los sujetos fueron clasificados en: grupo de hipertensión y diabetes (n = 159) y grupo de hipertensión sin diabetes (n = 201).

Resultados

Se encontró presencia de ICS en el 82% de los pacientes del grupo 1 y en el 58% en sujetos del grupo 2 ($p < 0,001$). La presencia de 3 o más ICS fue encontrada en el 62% del grupo 1 con DM y el 35% en el grupo 2 sin DM ($p < 0,001$). Las determinaciones de TA ambulatoria fueron comparables en ambos grupos. La presencia de DM fue un fuerte factor determinante tanto de ICS único (*odds ratio* 2,95 $p < 0,001$) como de ICS múltiples (*odds ratio* 3,05; $p < 0,001$) independientemente de la edad y de la TA sistólica a lo largo de 24 horas. La TA sistólica de 24 horas también se asoció a presencia de múltiples ICS. Cuando los pacientes fueron clasificados por la TA ambulatoria y la presencia de DM (HTA mantenida y DM), (HTA de bata blanca y DM) (HTA mantenida) (HTA bata blanca) la prevalencia de ICS y también ICS múltiples fue mayor en el grupo de HTA mantenida y DM, y los ICS fueron mayores también en el grupo HTA de bata blanca y DM, respecto al grupo con HTA de bata blanca sin DM.

Conclusión

La diabetes puede considerarse un factor fuertemente determinante de infartos cerebrales silentes (ICS), especialmente ante la presencia de HTA mantenida y también en la HTA de bata blanca.

COMENTARIO

Los pacientes diabéticos tienen claramente un extenso daño vascular y cerca del 80% de la morbimortalidad de la DM es debido a complicaciones macrovasculares. Actualmente se atribuye a la DM tipo 2, a efectos de pronóstico cardiovascular, con enfermedad cardiovascular establecida, y se sugiere que estos pacientes diabéticos debieran ser sometidos a estrategias de prevención similares a la llamada prevención secundaria, propia de los pacientes con eventos cardiovasculares previos. Los datos de diversos ensayos han mostrado, por otro lado, la importancia del control antihipertensivo en los pacientes diabéticos.

Parece claro que existe un efecto sinérgico entre la hipertensión (HTA) y la diabetes mellitus (DM) conducente a ocasionar problemas vasculares en distintos territorios y también en el sistema nervioso central. El presente estudio esclarece que la DM, incluso a igualdad de cifras tensionales, provoca un mayor número de infartos cerebrales silentes (ICS), que pueden ser evidenciados con las nuevas

técnicas de imagen. Aunque el mecanismo concreto no pueda ser especificado, parecen múltiples los mecanismos de posible daño vascular propiciados por la diabetes así como también factores hemostáticos proaterógenos.

Los ICS son un hallazgo con alto valor predictivo de padecer futuros eventos cardiovasculares y en especial de subsiguientes infartos cerebrales. Además, se asocian con la presencia de daño cognitivo, demencia vascular establecida y para algunos autores incluso de propensión a padecer demencia tipo Alzheimer.

La alta prevalencia de ambos trastornos (DM y HTA) magnifica la importancia de esta asociación en la práctica diaria y en términos de salud pública, causando uno de los trastornos más prevalentes, discapacitantes y que mayor mortalidad genera, especialmente en la mujer, en la que supone actualmente la primera causa de mortalidad. El interés del trabajo actualmente comunicado puede centrarse en la realización de estudios precisos de imagen junto con la valoración ambulatoria de la TA en una serie amplia de pacientes asintomáticos (360), lo que permite fijar el verdadero impacto de la DM, para generar uno o más ICS en distintos grados de HTA. La relación demostrada de la DM con la presencia de un ICS fue casi tan importante como la de la propia HTA estimada mediante estudio ambulatorio (*odds ratio* DM 2,95 frente a 3,05 de ascenso de TA sistólica de 10 mm Hg en el registro ambulatorio).

Es también destacable el hecho de que la DM ve potenciado su negativo efecto incluso en pacientes con TA de bata blanca. Este tipo de HTA es actualmente definido cuando un paciente muestra cifras superiores a 140/90 mmHg en consulta e inferiores a 130/80 fuera de la consulta en el registro ambulatorio. Estos pacientes mostraron un cociente de riesgo de 2,8 incluso mayor que los pacientes con HTA mantenida sin diabetes (*odds ratio* 2,3). Sin embargo los pacientes con DM e HTA mantenida fueron los que mayor propensión a presentar ICS mostraron (*odds ratio* 5,2). Estos datos viene a ratificar algo ya conocido y es la necesidad de controlar estrictamente la TA en pacientes diabéticos, incluso en presencia de cifras moderadas o en HTA de bata blanca. De similar forma los pacientes hipertensos son muy propensos a desarrollar DM y ver potenciado el daño vascular inducido. Posiblemente no sea suficiente hablar de pacientes diabéticos o no diabéticos y, por el contrario, tratar de detectar también fases más

tempranas de la enfermedad diabética. La presencia de intolerancia hidrocarbonada, enfermedad propiamente postprandial e hiperglucemia basal en rango no diabético, también han mostrado ser indicativas de peor pronóstico vascular y su detección requiere la práctica sistemática de test de tolerancia oral a la glucosa (o al menos glucemia postprandial aislada a las 2 horas tras la ingesta) en sujetos de alto riesgo como son, por lo común, los sujetos hipertensos.

Por último, debe advertirse de la importancia de detectar ICS y, además, de ser necesario valorar en estos pacientes posibles focos embolígenos (placas carotídeas, fibrilación auricular cardiogena), es prioritario establecer las pautas terapéuticas actualmente recomendadas, que incluirán en la práctica totalidad de los casos anticoagulación o antiagregación.

Pedro Conthe
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

Regresión de la microalbuminuria en diabetes mellitus insulín-dependiente

Bruce A. Perkins, MD, MPH; Linda H. Ficociello, MSc; Kristen H. Silva, BA; Dianne M. Finkelstein, PhD; James H. Warram, MD, ScD; Andrzej S. Krolewski, MD, PhD. Regression of Microalbuminuria in Type 1 Diabetes. *New Eng J Med* 2003; 348:2285-2293.

El presente estudio se ocupa del desarrollo de la microalbuminuria en el paciente diabético tipo 1, y los factores modificables para conseguir disminuir esta complicación.

Hace veinte años tres estudios sugirieron un mal pronóstico acerca de la nefropatía diabética, ya que en los pacientes que presentaban microalbuminuria

el riesgo para desarrollar proteinuria se elevaba hasta un porcentaje de entre el 65% y el 85%, en el plazo de 6 a 14 años. Posteriormente otros estudios mostraron un riesgo menor de la progresión de la microalbuminuria hacia la proteinuria.

En el estudio que nos ocupa fueron incluidos 386 pacientes con diabetes mellitus tipo I y que presentaban microalbuminuria persistente, de un total de 1.602 pacientes que fueron alistados en el Estudio Joslin de la Historia Natural de la Microalbuminuria. La observación, de ocho años de duración, fue dividida en períodos de dos años (período inicial, y primero, segundo y tercer período). La microalbuminuria estaba presente inicialmente en 312 pacientes, desarrollándola otros 109 entre el primero y segundo períodos. Se perdieron posteriormente 35 pacientes, quedando un total de 386 para el análisis.

La microalbuminuria fue estimada en un rango de 30 a 299 microgramos/minuto durante el período inicial. La regresión de la microalbuminuria fue definida como la reducción del 50% de la excreción urinaria de albúmina a partir del primer período.

Entre los factores examinados en este estudio se incluía la historia clínica, el uso de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, la hipertensión arterial, los niveles de hemoglobina glicosilada, colesterol y triglicéridos. La asociación más fuerte entre los factores modificables y la regresión de la microalbuminuria fueron los niveles de lípidos y el buen control glucémico. Los niveles que los autores tomaron como saludables sobre los factores modificables fueron los siguientes: menos del 8% para la hemoglobina glicosilada, menos de 115 mmHg de presión arterial sistólica, menos de 198 mg/dl de colesterol y menos de 145 mg/dl de triglicéridos. Todos los datos se ajustaron según edad, sexo, incidencia o predominio de la microalbuminuria, su desarrollo en el período inicial, y el uso o no uso de los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. Los datos se examinaron en primer lugar por un análisis de casos control y posteriormente empleando modelos de análisis univariante y multivariante.

La regresión de la microalbuminuria se produjo en 196 pacientes (58%, con un intervalo de confianza del 95%, de 52 a 64). La citada regresión se observó más acusadamente en los pacientes jóvenes y de sexo femenino, aunque únicamente la menor edad de los individuos resultó ser una característica estadísticamente significativa. El porcentaje de regresión era levemente menor en los pacientes a los que se administraban inhibidores de la enzima convertidora de

angiotensina. Los sujetos con disminución de los niveles de microalbuminuria presentaban las siguientes características: presión arterial sistólica más baja, niveles inferiores de hemoglobina glicosilada, colesterol y triglicéridos, junto con microalbuminuria de corta duración.

De acuerdo con el presente estudio, hemos de destacar que la presencia de la microalbuminuria no ha de derivar necesariamente en la nefropatía diabética ya que, actuando sobre ciertos factores modificables y manteniendo un control glucémico adecuado, podríamos conseguir en ciertos casos la regresión de la microalbuminuria.

COMENTARIO

Todas las manifestaciones renales secundarias a la diabetes mellitus se agrupan en el término nefropatía diabética, con afectación glomerular (glomerulosclerosis difusa o nodular) y arteriolar (arteriolosclerosis), junto con pielonefritis, necrosis papilar, síndrome del hipoadosteronismo hiporreninémico, uropatía obstructiva neurógena o la ateromatosis de arterias renales. La tercera causa de muerte en el diabético es la insuficiencia renal, lo que la convierte en una de las complicaciones más graves.

La mayor parte de los estudios existentes sobre la materia se ocupan de la diabetes tipo I, y alrededor de la mitad de los pacientes con esta enfermedad desarrollan nefropatía clínica, cuya aparición se relaciona con la duración de la diabetes, siendo especialmente acusada a partir de los 15 ó 20 años.

Las alteraciones anatomopatológicas características son la glomerulosclerosis difusa (engrosamiento difuso y homogéneo de la membrana basal de los capilares glomerulares) y la glomerulosclerosis nodular, que es más específica pero menos frecuente.

La clínica de la nefropatía diabética se divide en dos fases. La fase preclínica se caracteriza por la ausencia de alteraciones renales en exámenes simples en el laboratorio sin embargo, mediante otras técnicas se detectan aumentos del 20% al 50% del filtrado glomerular, con aumento del flujo sanguíneo renal y una excreción de albúmina en orina mayor de 20 microgramos/minuto. En la fase clínica se detecta una proteinuria mayor de 0,5

gramos al día, con normalización o disminución del filtrado glomerular. La insuficiencia renal terminal se instaura con una media de 7 a 10 años después de establecerse la proteinuria permanente, incluso adquiriendo rangos nefróticos. Además, en un alto porcentaje de casos aparece también la hipertensión arterial y la retinopatía diabética, aunque la existencia de retinopatía no implica la presencia de nefropatía.

Es por todos conocido que en las primeras fases un buen control de las glucemias ayuda a la prevención de la nefropatía diabética, mediante la dieta, insulina e hipoglucemiantes orales, aconsejándose el aumento del ejercicio físico, la supresión del tabaco... En la nefropatía diabética instaurada hay que poner mayor firmeza en los controles, así como en las medidas higiénico-sanitarias y en la disminución de peso, que mejora la hipertensión arterial y la diabetes. Es importante reducir la ingesta proteica ya que disminuye la hiperfiltración glomerular. En la nefropatía diabética establecida, el control glucémico ya no parece tan eficaz pero, por el contrario, sí la disminución de la ingesta proteica, manteniéndola en torno al 0,8 y 0,6 g/kg/día.

En el seguimiento del presente estudio la regresión de la microalbuminuria en un 50% a partir de un período de dos años tras modificar los factores anteriormente descritos se estimó en un 58% de los sujetos del estudio, con desarrollo de proteinuria franca en un 19%. Desde luego la comparación entre estos resultados y los obtenidos en anteriores estudios resulta confusa, pero debieran considerarse dos posibilidades: los primeros estudios albergaban un escaso número de pacientes y además podría existir una disminución verdadera del porcentaje que desarrolla proteinuria en estos últimos años.

Por todo lo anterior, se podría tomar el término microalbuminuria con un término dinámico y no estático hacia la progresión de la enfermedad renal. Otro dato importante, a la vez que desconcertante, es que en los ensayos previos a corto plazo los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina disminuían la progresión hacia la proteinuria, y por tanto se establecieron como prevención de la progresión, mientras que en este estudio no se encontró asociación entre su uso y la disminución de la microalbuminuria.

Sin embargo, este estudio posee una serie de limitaciones: primero, sería necesario realizar un

estudio adicional acerca de estos resultados sobre la diabetes tipo 2; segundo, existen factores que no se incluyeron, como la raza o determinaciones genéticas; tercero, se debería realizar otro estudio sobre una población más extensa y, en último lugar, la definición de reducción de la microalbuminuria fue tomada de una manera arbitraria, como una reducción de la misma de un 50 % debido a los propósitos de este análisis. Por todo ello, creemos necesario ampliar y profundizar en esta materia con nuevos estudios dada la radical importancia que la diabetes mellitus ha alcanzado en la calidad de vida, morbilidad y mortalidad de estos pacientes.

Marta Lara
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

de aterosclerosis en la resistencia a la insulina. Se midió el tejido visceral abdominal y el tejido subcutáneo abdominal con TAC realizadas a la altura de L4-L5. Se determinó la relación entre la sensibilidad a la insulina, respuesta aguda a la insulina y el índice de disposición con las medidas de grasa abdominal (visceral y subcutánea).

Los valores medios fueron los siguientes: edad, 41 años, respuesta aguda a la insulina, 840 pmol/ml/min, índice de masa corporal, 28,5 kg/m², tejido visceral abdominal, 100 cm², tejido subcutáneo abdominal, 333 cm². La grasa subcutánea, la visceral y la unión de ambas se asociaron de forma significativa (asociación inversa) con la sensibilidad a la insulina (ajustadas para edad, sexo, etnia e índice de masa corporal).

El tejido subcutáneo abdominal, pero no el visceral se asoció inversamente con la respuesta aguda a insulina. El tejido visceral y la interacción entre el visceral y el tejido subcutáneo se asociaron inversamente con el índice de disposición a la insulina. Se concluyó que la distribución de la grasa es un determinante de importancia en la resistencia a la insulina y en la secreción de la insulina

Sensibilidad a la insulina, secreción insulínica y grasa abdominal

Lynne E. Wagenknecht et al. Insulin Sensivity, Insulin Secretion, and Abdominal Fat. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) Family Study. *Diabetes*. October 2003;52: 2490-2496

Resumen

La relación entre la sensibilidad a la insulina y la obesidad está claramente establecida. Actualmente continúa el debate sobre qué depósito graso (tejido visceral abdominal o tejido subcutáneo abdominal) es de mayor importancia en la aparición y evolución de la diabetes tipo 2. De hecho, la relación entre la distribución de la grasa y la secreción de insulina es por el momento desconocida.

Estudiamos la respuesta aguda a la insulina y el índice de disposición en 999 hispanos y 458 hombres y mujeres afro-americanos como una parte del estudio

COMENTARIO

La resistencia a la insulina se asocia con obesidad, particularmente con el acúmulo de grasa abdominal. El índice de masa corporal o la circunferencia de la cintura no describen adecuadamente la distribución del tejido adiposo entre el compartimento visceral y el subcutáneo. Esta distribución parece actualmente un factor determinante muy importante en la variación de la resistencia a la insulina.

A medida que progresa la resistencia a la insulina, las células beta pancreáticas normales funcionarán de acuerdo con la siguiente fórmula: secreción de insulina x sensibilidad a la insulina = constante, esta constante se denomina "índice de disposición".

Los niveles elevados de grasa en ambos depósitos (visceral y subcutáneo) conducen a una importante resistencia a la insulina.

La mayoría de los estudios muestran una importancia notable entre la grasa visceral y la sensibilidad a la insulina (relación inversa). Otros han mostrado una asociación similar entre la grasa subcutánea con la sensibilidad a la insulina. Es

importante tener en cuenta que la grasa visceral se pierde más fácilmente con la pérdida de peso que la subcutánea con una clara mejoría en la sensibilidad a la insulina. En este estudio tanto la grasa subcutánea como la visceral se asociaron de forma significativa con la resistencia a la insulina. De cualquier forma, la grasa visceral fue un potente predictor: un 20% de cambio en grasa visceral tenía el mismo impacto sobre la sensibilidad a la insulina que un 30% de cambio en la grasa subcutánea.

Los mecanismos subyacentes en la relación entre la grasa visceral y la subcutánea no están claros. Arner sugirió que el flujo de lípidos desde el depósito de grasa visceral hacia el hígado puede contribuir a la resistencia hepática a la insulina ("teoría portal"). En un modelo en perro, la aparición de la resistencia a la insulina ocurrió concomitantemente con el depósito de grasa visceral como consecuencia de una leve elevación de la grasa contenida en la dieta (sin aumentar las calorías).

En conclusión, se observó una asociación entre la grasa visceral, la grasa subcutánea y ambas con la resistencia a la insulina. Aunque la grasa visceral

mostró una correlación más potente con la sensibilidad a la insulina, la grasa subcutánea también se correlacionó independientemente con este parámetro. Se observó también una asociación entre los depósitos de grasa subcutánea y el aumento de la resistencia aguda a la insulina. Esto contrasta con otros trabajos que únicamente indican la importancia de la grasa visceral en la secreción de insulina.

Estos hallazgos tienen importantes implicaciones para el riesgo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los programas de pérdida de peso basados fundamentalmente en la pérdida de grasa abdominal son básicos para la prevención de la aparición de la diabetes tipo 2 y también para la prevención de sus complicaciones.

Eva Visús

Hospital General Universitario
Gregorio Marañón

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 (Ioro Apis). **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. 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. **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 fármaco primario) y la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un periodo inicial eficaz (es decir fármaco 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 I (Diabetes Mellitus Insulino dependiente: DMID), péptido C negativo. - Cetoadicidosis 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 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 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 a secretagogos de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han realizado ensayos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina y acarbaso. No se han realizado ensayos de terapia combinada con insulina o tiazolidinonas. 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, ketoconazol u otros medicamentos antibióticos, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), Bloqueantes α selectivos, inhibidores-ECA enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatorios no esteroides (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 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) 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 la 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 tiazolidinona. **Trastornos gastrointestinales.** Poco frecuentes: Dolor abdominal y náuseas. Muy poco frecuentes: Diarrea, vómitos y estreñimiento. Se han manifestado trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento en ensayos clínicos. El número y la gravedad de tales síntomas no difiere de los efectos observados con otros secretagogos orales de insulina. **Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel.** Poco frecuentes: Alergia. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cutánea como picor, erupciones cutáneas y urticaria. No hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con sulfonilureas debido a la diferencia de la estructura química. **Trastornos visuales.** Muy poco frecuentes: Trastornos visuales. Los cambios de los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Tales trastornos se han observado sólo en muy pocos casos después de iniciarse el tratamiento con repaglinida. Estos casos no dieron lugar a suprimir el tratamiento con repaglinida en ensayos clínicos. **Trastornos hepáticos.** Muy poco frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas. En casos aislados, se ha manifestado un aumento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con repaglinida. La mayor parte de los casos fueron leves y transitorios, y muy pocos pacientes suprimieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas. En casos muy raros se ha observado disfunción hepática grave, sin embargo, otras circunstancias estuvieron presentes en estos casos y no se ha establecido una relación causal con repaglinida. **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 carbohidratos, 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 carbamoilmetilbenzoico. (Código ATC: A 10B 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), Dióxido de calcio, anhidro, Almidón de maíz, Amberlita (polacrilina potásica), Povidona (polividona), 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 ó 500 comprimidos, respectivamente. El blister (aluminio/aluminio) contiene 30, 90, 120 ó 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. Hatrop V. Clin Pharmacokinetic 2002; 41 (7): 471-483. 3. Moses R. Exp Opin Pharmacother 2000; 1 (7): 1455-1467. 4. Massi-Benedetti M, Dambos 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 Vegf 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 Jarvis B. Drugs 2001; 61 (1): 1625-1662.



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



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



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