

DIABETOLOGÍA AL DÍA

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

SUMARIO

Disfunción miocárdica temprana en los pacientes diabéticos:
investigación y aplicaciones clínicas actuales

La glucemia basal alterada y la intolerancia oral a la glucosa en
mujeres con diabetes gestacional previa presentan un perfil
cardiovascular diferente

Efecto metabólico de la administración oral de una mezcla de
aminoácidos en sujetos ancianos con mal control metabólico y
diabetes mellitus tipo 2

Aterosclerosis preclínica e inflamación en los varones de 61 años con
diabetes recién diagnosticada y diabetes establecida

Importancia del pronóstico adverso en la aparición de diabetes en
sujetos con tratamiento hipertensivo

© 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 4 • Julio 2004 • Páginas 37-48

Disfunción miocárdica temprana en pacientes diabéticos: investigación y aplicaciones clínicas actuales

Roldano Scognamiglio, MD, Angelo Avogaro, MD, PhD, Christian Negut, MD, Roberto Piccolotto, MD, Saula Vigili de Kreutzenberg, MD, Antonio Tiengo, MD. *American Journal of Cardiology* (suppl): 17A-20A

Resumen

Los pacientes con diabetes mellitus tienen una elevada incidencia de insuficiencia cardiaca. Esto contribuye significativamente a su mayor morbimortalidad cardiovascular.

Una de las complicaciones mayores de la diabetes mellitus es la aparición de miocardiopatía, una situación caracterizada por defectos en la contractilidad en ausencia de enfermedad coronaria arterial significativa o hipertensión arterial. Los datos experimentales en modelos animales muestran que la depresión contráctil comienza una semana tras la inducción de diabetes mellitus y la disfunción se relaciona con un cambio en la distribución de isomiosina de V1.

La diabetes mellitus se asocia con una alteración en la regulación del catabolismo de los aminoácidos en el corazón.

Se ha demostrado una respuesta anormal a la sobrecarga aguda del ventrículo izquierdo inducida por ejercicio (isométrico o isotónico) en pacientes diabéticos.

Un reducido aumento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) ocurre en más del 40% de los pacientes diabéticos.

El análisis de la FEVI tras sobrecarga muestra una contractilidad defectuosa como causa mayor de esta anomalía.

Aumentando los suplementos de aminoácidos adicionalmente a la terapia convencional se atenúa significativamente este fenómeno.

SUMARIO

- 37 *Disfunción miocárdica temprana en pacientes diabéticos: investigación y aplicaciones clínicas actuales*
- 39 *La glucemia basal alterada y la intolerancia oral a la glucosa en mujeres con diabetes gestacional previa presentan un perfil cardiovascular diferente*
- 41 *Efecto metabólico de la administración oral de una mezcla de aminoácidos en sujetos ancianos con mal control metabólico y diabetes mellitus tipo 2*
- 43 *Aterosclerosis preclínica e inflamación en los varones de 61 años con diabetes recién diagnosticada y diabetes establecida*
- 46 *Importancia del pronóstico adverso en la aparición de diabetes en sujetos con tratamiento hipertensivo*

DIRECTOR: Pedro Conthe

CODIRECTORES: Arturo Lisbona Gil, Sara Artola, Eloy Pacho

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

Aunque el mecanismo fisiopatológico subyacente no se conoce por completo, estas observaciones pueden ser importantes en el óptimo tratamiento dietético o ajuste de suplementos en pacientes con diabetes mellitus para prevenir la disfunción miocárdica progresiva.

COMENTARIO

Los pacientes con diabetes mellitus tienen una elevada incidencia de insuficiencia cardiaca. El riesgo de aparición de insuficiencia cardiaca es 2,4 veces mayor en hombres diabéticos que en los no diabéticos. En mujeres, el impacto de la diabetes mellitus es todavía mayor con un riesgo de aparición de insuficiencia cardiaca de 5,1 veces mayor que en la población general.

Se estima que un 15-30% de los pacientes con insuficiencia cardiaca tiene DM. La prevalencia de DM en la población con insuficiencia cardiaca es mayor que en la población general en la que se estima en un 5-8%.

La evolución de la miocardiopatía representa una complicación mayor de la DM.

Algunos de los mecanismos propuestos para explicar la patogénesis de la miocardiopatía diabética son una reducida densidad de adrenorreceptor miocárdico, alteraciones en las proteínas contráctiles, afectación en los movimientos celulares del calcio, enfermedad de pequeño vaso y alteraciones en el metabolismo energético.

La miocardiopatía incluye varios estadios de enfermedad, incluyendo un período en el que el paciente está asintomático. En esta fase temprana la disfunción ventricular izquierda puede ser producida por ejercicio.

Desde 1970, se ha reconocido que los pacientes con diabetes mellitus pueden tener anomalías en la función cardiaca sin signos de insuficiencia cardiaca.

Las anomalías cardiacas se encontraron en pacientes con diabetes mellitus tipo 1, sanos por otro lado, en ausencia de otras condiciones como hipertensión arterial o enfermedad arterial coronaria evidente. Estas anomalías pueden tener como primera manifestación un reducido aumento

de la FEVI en respuesta al ejercicio con respecto al aumento esperado. Todos estos hallazgos sugieren alteraciones miocárdicas intrínsecas tempranas en el corazón de los pacientes diabéticos.

Los datos de modelos animales muestran que la proteína de contractilidad cardiaca ATPasa está marcadamente disminuida en corazones de animales diabéticos.

La distribución de la miosina cardiaca está alterada en los pacientes diabéticos.

Se ha utilizado una mezcla de aminoácidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con FEVI normal en reposo y sin lesión en las arterias coronarias. En estos pacientes, la disfunción de ventrículo izquierdo inducida por ejercicio isométrico puede representar una fase temprana de la miocardiopatía diabética. Artículos previos han demostrado que la infusión iv de aminoácidos, como la glutamina/ glutamato y el aspartato, mejora la hemodinámica cardiaca en pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Los suplementos diarios de aminoácidos esenciales contrarrestan la disfunción del ventrículo izquierdo inducida por ejercicio isométrico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y la FEVI es significativamente mayor con un pico de ejercicio en comparación con la evolución desde la línea de base.

Estos resultados muestran que la disfunción miocárdica inducida por el ejercicio isométrico es prevenida o atenuada durante el tratamiento con suplementos de aminoácidos.

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, un suplemento de aminoácidos, además de la terapia convencional, atenúa significativamente la alteración de la FEVI ante una sobrecarga cardiaca. Aunque el mecanismo fisiopatológico no se conoce completamente, estos datos pueden ser importantes para la administración de una dieta óptima y otros suplementos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 para prevenir la disfunción miocárdica progresiva.

Eva Visús Soler

Médico Internista

La glucemia basal alterada y la intolerancia oral a la glucosa en mujeres con diabetes gestacional previa presentan un perfil cardiovascular diferente

Luis Felipe Pallardo, Lucrecia Herranz, *et al.* *Diabetes Care* nº 8, agosto 2003.

Objetivo

La propuesta del estudio fue investigar la asociación de factores del riesgo cardiovascular con la alteración basal de la glucosa y con la intolerancia oral a la glucosa en mujeres que habían tenido previamente diabetes gestacional.

Se estudiaron 838 mujeres con diabetes gestacional; el estado glucémico posparto se clasificó como:

- Normal:
 - Glucemia basal \leq 110 mg/dl.
 - Glucemia 2 horas postprandial $<$ 126 mg/dl.
- Diabetes mellitus:
 - Glucemia basal $>$ 126 mg/dl.
 - Glucemia 2 horas postprandial $>$ 200 mg/dl.
- Alteración basal de la glucosa:
 - Glucemia basal $>$ 110 y $<$ 126 mg/dl.
 - Glucemia 2 horas postprandial $<$ 140 mg/dl.
- Intolerancia oral a la glucosa:
 - Glucemia basal $<$ 110 mg/dl.
 - Glucemia 2 horas postp. $>$ 140 y $<$ 200 mg/dl.
- Alteración basal de la glucosa + Intolerancia oral a la glucosa:
 - Glucemia basal $>$ 110 y $<$ 140 mg/dl.
 - Glucemia 2 horas postp. $>$ 140 y $<$ 200 mg/dl.

Los resultados obtenidos según la clasificación anterior fueron:

1. Normales: 81,3%.
2. Diabéticas tipo 2: 3,5%.
3. Alteración basal de la glucosa: 4,8%.
4. Intolerancia oral a la glucosa: 7,8%.
5. Alteración basal de glucosa + Intolerancia oral a la glucosa: 3%.

Los factores de riesgo cardiovascular que se analizaron en el presente estudio fueron: Índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, tensión arterial, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol y triglicéridos.

El potencial de riesgo cardiovascular para las diferentes categorías de la alteración del metabolismo glucémico en mujeres con diabetes gestacional previa fue:

- El IMC y perímetro abdominal fueron significativamente más elevados en el grupo de mujeres con alteración basal de la glucosa e intolerancia oral a la glucosa que en el resto de los grupos.
- La tensión arterial y el IMC fueron significativamente más elevados en el grupo de mujeres con alteración basal de la glucosa.
- El IMC y la alteración del perfil lipídico fueron significativamente más elevados en el grupo de mujeres que presentaban los 2 patrones alterados.
- El IMC, perímetro abdominal, tensión arterial, triglicéridos fueron significativamente más elevados en el grupo de mujeres que resultaron diabéticas tipo 2.
- En mujeres con intolerancia oral a la glucosa, no se vio un aumento significativo de ningún factor de riesgo cardiovascular.

Conclusión

Los factores de riesgo cardiovascular tradicionales presentaban una asociación más fuerte en el grupo de las mujeres que padecían alteración basal de la glucosa y en aquellas con diabetes tipo 2 que en las que presentaban intolerancia oral a la glucosa o en las que tenían un metabolismo glucémico normal tras el parto y que previamente habían tenido diabetes gestacional.

A lo largo del tiempo se han hecho diferentes estudios y se ha llegado a la conclusión de que las mujeres con diabetes mellitus gestacional tienen un riesgo aumentado para el desarrollo de diabetes mellitus, sobre todo de tipo 2 después del parto.

Cuando se comparan mujeres que tuvieron diabetes gestacional con aquellas sin alteración glucémica durante el embarazo, se encuentra que éstas primeras presentaban un IMC, niveles de tensión arterial y un perfil lipídico más elevado (aumento de LDL colesterol, aumento de triglicéridos, disminución de HDL colesterol). Esto hace que este grupo de mujeres presenten un aumento de eventos cardiovasculares que viene dado por cambios en el endotelio vascular con aumento de la adhesión molecular así como aumento de microalbuminuria y alteraciones en el electrocardiograma.

Este espectro de alteraciones se asocia además con un aumento en la resistencia a la insulina aun en situaciones de tolerancia normal a la glucosa.

Sin embargo se han establecido 2 estadios intermedios entre estado normal del metabolismo de la glucosa y el estado máximo de alteración que es el de la diabetes, para esclarecer qué tipo de alteración del metabolismo se asocia más con los diferentes factores de riesgo cardiovascular y, secundariamente cuál se asocia con un mayor número de eventos cardiovasculares.

Además de los eventos cardiovasculares, estos estados intermedios también son de gran ayuda para identificar cuáles son el grupo que con mayor frecuencia van a desarrollar diabetes tipo 2, después de haber tenido diabetes gestacional previa.

Se concluye en la mayoría de los estudios que aproximadamente el 20% de las mujeres con diabetes gestacional previa presentarán una alteración del metabolismo glucémico en el posparto y, de ellas, un 4% desarrollarán diabetes tipo 2.

Desde el establecimiento de estas nuevas categorías intermedias, su identidad con futura progresión a diabetes mellitus y su asociación con factores de riesgo cardiovasculares ha podido ser mejor aclarada, ya que la asociación con los diferentes factores va a variar según el grupo al que se pertenezca.

Comparando a mujeres que tenían alteración del metabolismo glucémico con mujeres con estado normal, se revela que sólo las que presentaban alteración basal e intolerancia oral a la glucosa tenían diferencias en relación con el potencial para desarrollar mayores factores de riesgo cardiovascular así como las que finalmente desarrollan diabetes mellitus tipo 2, que presentan una prevalencia aumentada para factores como la obesidad y la alteración de los lípidos.

Además, se comprueba en este y otros estudios que las mujeres que pertenecen al grupo de alteración basal de glucosa tienen una prevalencia más elevada para más de 2 factores de riesgo cardiovascular, no así se ha visto en las que presentan intolerancia oral a la glucosa; quizás, en este caso no se observe debido a que el número de pacientes sea muy pequeño y las diferencias en este aspecto no sean estadísticamente significativas; puede que en este aspecto la propuesta no quede demasiado clara y la prevalencia de más de 2 factores sea observada en otros grupos que se hagan con un número mayor de pacientes.

Otro punto a comentar es la existencia de una relación epidemiológica entre el estado de hiperglucemia postprandial y la mortalidad por enfermedad coronaria, que se ha observado sobre todo en diabéticos tipo 2 y que no se ha llegado a tener o controlar ese estado de hiperglucemia que se relaciona con una mayor resistencia a la insulina y mayor número de eventos cardiovasculares en este tipo de pacientes, como demostró el estudio DECODE, que la hiperglucemia postprandial tenía un valor predictivo alto para la sucesión de eventos cardiovasculares y sus complicaciones, comparado con las mujeres, que sólo presentaban alteración en la glucemia basal.

Aunque cuando se estudian los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales en relación con las diferentes categorías, la alteración del metabolismo de la glucosa, los resultados no son muy concluyentes al ciento por ciento aunque sí

podemos decir que algunos de ellos, como el IMC y el perímetro abdominal, sí están más relacionados y más elevados en el grupo de mujeres con alteración basal de la glucosa y con las que presentan intolerancia oral a la glucosa que los que presentan un perfil normal.

Aparte de la sobrediscusión de las consecuencias de los eventos cardiovasculares que ocasiona la persistencia de hiperglucemia basal mantenida y la hiperglucemia posprandial, el grado máximo de la alteración metabólica glucémica, es decir, el estado de diabetes, se asocia significativamente con todos los factores de riesgo analizados excepto para el colesterol.

En conclusión, se indica que el estado de alteración basal de la glucosa tiene una asociación más fuerte para la prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares y, en consecuencia para el desarrollo de futuros eventos cardiovasculares que las mujeres con intolerancia oral a la glucosa, y además estas primeras presentan un riesgo más elevado para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2.

Se concluye además que las mujeres con alteración basal de la glucosa son las que presentan una prevalencia más elevada para más de 2 factores de riesgo cardiovascular, si bien las que se convierten en diabéticas presentan asociación prácticamente con todos estos factores de riesgo.

Finalmente, saber que un factor añadido para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 en mujeres es la existencia de presentar diabetes gestacional y que de éstas las que con mayor frecuencia lo desarrollarán son las que presentaron alteración basal de la glucosa.

Así pues, son deseables más estudios comparativos para los distintos factores de riesgo cardiovascular según los estadios intermedios del metabolismo de la glucosa para evitar en lo posible los futuros eventos cardiovasculares que se deriven de ellos.

Ana Castuera Gil

Médico Internista

Efecto metabólico de la administración oral de una mezcla de aminoácidos en sujetos ancianos con mal control metabólico y diabetes mellitus tipo 2

Sebastiano B Solerte *et al.* Department of Internal Medicine Clinic, University of Pavia, Italia. *Am J Cardiol* 2004; 93 (supple): 23A- 29A

La reducción de la masa muscular y el aumento del catabolismo proteico determinan la existencia de alteraciones metabólicas, como la hiperglucemia y la disminución de la sensibilidad a la insulina, que se observan en pacientes de edad avanzada. Basándose en estos hechos se planteó el objetivo del estudio, evaluar el efecto metabólico de la adición de suplementos nutricionales con una mezcla de aminoácidos en dichos pacientes. Ello se realizó con idea de antagonizar el aumento del catabolismo proteico que se había observado y, de esa forma, intentar que mejoren el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina.

Se planteó un estudio randomizado doble ciego, incluyendo individuos con mal control metabólico (con niveles de hemoglobina glicosilada A1c mayores del 7%) y ancianos (edad de entre 65 y 85 años) con diabetes mellitus tipo 2, observándose que la suplementación con aminoácidos reducía los niveles de glucosa postprandial así como la hemoglobina glicosilada (HB A1c). Estos parámetros mejoraron de forma sustancial en el grupo de individuos tratados, mientras que no se modificaron en los que recibieron placebo. Los niveles de insulina y la resistencia a la insulina mejoraron en los individuos que recibieron suplementos de proteínas. No se observaron cambios en los niveles de lípidos, creatinina, homocisteína ni en la eliminación de albúmina en la orina; sí se observó un aumento en los niveles de colesterol de alta densidad (HDL), después de recibir la suplementación. Los autores del estudio sugirieron que un aumento en el aporte de aminoácidos puede mejorar la función del músculo esquelético y, la fuerza del mismo, repercutiendo ello en una mejora del metabolismo de la insulina y en la disminución de la resistencia a su acción en sujetos ancianos con mal control metabólico.

Existen una serie de medidas no farmacológicas que se han asociado con un mejor control metabólico de los pacientes diabéticos, entre ellas destaca la realización de ejercicio físico moderado de forma habitual y el consumo de una dieta adecuada; ya está aceptado el beneficio que supone para estos pacientes el consumo de productos incluidos en la tradicional dieta mediterránea, que ha demostrado su utilidad tanto en prevención primaria como retrasando la aparición de complicaciones de la enfermedad.

Los autores del estudio se plantean el efecto que sobre el control metabólico y nutricional tiene la ingesta de una suplementación proteica en pacientes diabéticos y ancianos.

El músculo esquelético es el mayor tejido del cuerpo y contiene el 50% de las proteínas de éste, es el lugar principal de acción de la insulina promoviendo el anabolismo de las proteínas; sin embargo, esto ocurre solamente en presencia de un nivel normal o aumentado de aminoácidos, regulándose de esta forma el consumo muscular de glucosa. El 75% de la glucosa que se origina tras una comida hidrocarbonada es consumido en el músculo y transformada en glucógeno. Así pues, el tejido muscular parece tener un importante papel en el metabolismo de la glucosa, tanto en condiciones normales como patológicas (como sucede en la obesidad y en la diabetes mellitus).

La demostrada reducción de masa muscular y de su función en ancianos podría propiciar una disminución de la utilización de glucosa y una disminución en la sensibilidad a la misma, observándose con frecuencia estas condiciones en pacientes de edad avanzada.

También se ha comprobado cómo la actividad de la insulina está reducida en enfermos críticos, sobre todo cuando son ancianos, existiendo tendencia al desarrollo de diabetes.

Los aportes nutricionales proteicos que los autores introducen en los sujetos del estudio tendrían como finalidad antagonizar el catabolismo proteico y estimular la síntesis de proteínas musculares.

La condición anabólica aumentaría la síntesis de proteínas endógenas y también la producción de ATP por las células, traduciéndose ello en un beneficio en la acción y la sensibilidad del músculo a la acción de la insulina.

Para comprobar esta hipótesis, se seleccionaron 34 ancianos (individuos de entre 65 y 85 años), con diabetes mellitus tipo 2 y mal control metabólico (Hb A1c mayor de 7), todos ellos diagnosticados entre 5 y 15 años antes, 25 de los pacientes se controlaban con antidiabéticos orales y 7 con insulina humana recombinante.

A la mitad de los pacientes se les administró un suplemento proteico a las 10 de la mañana y a las 6 de la tarde, sobre una dieta basal de 1.600 kcal y al resto un suplemento consistente en placebo. Se realizaron mediciones cada 4 semanas desde el inicio hasta la semana 34ª, cuantificándose el índice de masa corporal, la presión arterial, los niveles de glucosa postprandiales (1 y 2 horas tras ingesta), la glucemia basal y la HbA1c, los HDL, el colesterol total, los triglicéridos, la insulina, la homocisteína y la eliminación de albúmina por la orina. Se observó una reducción en los niveles de glucosa postprandial, y en la Hb A1c, sin que se objetivaran alteraciones en los otros parámetros.

Analizando los resultados se podría concluir que la suplementación oral con aminoácidos mejoran el control metabólico y la sensibilidad a la insulina en ancianos con diabetes mellitus tipo 2 y mal control metabólico, observándose dicho efecto de forma precoz ya en la semana 16ª del seguimiento.

Se han propuesto varias hipótesis para explicar los mecanismos involucrados en ello. Los aminoácidos libres en el plasma se encuentran aumentados en los diabéticos de larga evolución, ello puede depender del aumento en el recambio y catabolismo de las proteínas que existe en estos pacientes, y también de una disminución en la síntesis de las mismas, a nivel del músculo periférico. La suplementación con aminoácidos podría afectar positivamente al anabolismo de los aminoácidos y aumentar el estímulo de la síntesis de proteínas en el músculo, mejorando la sensibilidad a la insulina. Este proceso es especialmente marcado en individuos ancianos en los que la pérdida de masa muscular es más importante.

Los aminoácidos también regulan la síntesis del receptor de la insulina y su autofosforilación. En estudios de experimentación animal se ha comprobado cómo la dieta hiperproteica activa la acción de la insulina y su secreción, mejorando las cifras de glucemia, obteniéndose unos resultados similares a los de los autores. Este hecho queda demostrado en el presente estudio.

La mezcla administrada suponía un cantidad equilibrada de diferentes aminoácidos; en estudios previos ya había quedado patente que suplementos orales con arginina, glicina y cisteína, mejoraban la sensibilidad a la insulina.

La mejora de la sensibilidad, en el músculo esquelético, a la acción de la insulina permitiría un mayor consumo de glucosa a nivel tisular, normalizando sus niveles.

Según los conocimientos previos, un efecto esperado tras la suplementación con metionina, contenida en la mezcla proteica aportada a los pacientes del estudio, sería una modificación en los niveles plasmáticos de homocisteína, marcador asociado a la enfermedad cardiovascular, a diabetes y a otras enfermedades. Sin embargo, este efecto no se ha observado sin que se obtuvieran diferencias entre los niveles de homocisteína en pacientes tratados con aminoácidos o con placebo.

En conclusión, los resultados de este estudio parecen apoyar la hipótesis de que una suplementación proteica podría ser útil para mejorar el control metabólico en pacientes diabéticos, sin que se hayan observado efectos secundarios asociados a esta terapia nutricional; es por ello que se plantea una nueva vía para tratar de optimizar el control de estos pacientes y para, potencialmente, prevenir las complicaciones derivadas de la enfermedad. Sin embargo, consideramos que serían necesarios estudios con mayor número de pacientes y con un seguimiento más prolongado para confirmar esta teoría.

Yolanda Casillas Viera

Médico Internista

Aterosclerosis preclínica e inflamación en los varones de 61 años con diabetes recién diagnosticada y diabetes establecida

Vilborg Sigurdardottir, Bjorn Fagerberg, Johannes Hulthe. Preclinical atherosclerosis and inflammation in 61-year-old men with newly diagnosed diabetes and established diabetes. *Diabetes Care*. Alexandria. Abril 2004. Tomo 27, N° 4; pg. 880, 5.

Objetivo

Sigurdardottir et al investigaron en este ensayo clínico la aparición de aterosclerosis en los varones de 61 años con diabetes recién diagnosticada, y en sujetos que ya tenían establecida dicha enfermedad, en comparación con individuos sanos. Los resultados obtenidos sugirieron que los diabéticos presentaban mayores niveles de aterosclerosis respecto a los controles.

Diseño y métodos de la investigación

La muestra se obtuvo a partir de una cohorte de varones seleccionados de forma aleatoria (n = 1.728). Estos individuos habían contestado a una entrevista telefónica (n = 1.188) en el marco de un estudio cuyo objeto era investigar si la aterosclerosis se encontraba ligada a la resistencia a la insulina.

Partiendo de la muestra de 1.188 individuos, se identificaron dos grupos: por una parte, 391 sujetos sanos que presentaban diferentes grados de obesidad y de resistencia a la insulina; y, por otra, 237 hombres que sufrían diabetes, hipertensión, hiperlipidemia o enfermedad cardiovascular.

Tres años después se retomó la investigación. De los 237 hombres con diabetes o enfermedad cardiovascular conocida, participaron en la investigación 168. En el segundo grupo, de 391 sujetos, formaron parte del estudio 345 individuos. Es decir, el número total de individuos que participaron ascendía a 513 varones, todos ellos de ascendencia sueca. Se seleccionaron los varones con diagnóstico reciente de diabetes (n = 24), y diabetes ya establecida (n = 50), así como un grupo control (n = 197).

La diabetes recién diagnosticada se definió como ausencia anterior de esta patología, y valores altos de glucosa en sangre, en dos determinaciones: bien como glucosa basal (\geq a 6,1 nmol/l) o tras la prueba oral de tolerancia a la glucosa (\geq a 11,1 nmol/l). La diabetes ya establecida cumplió los siguientes requisitos: diabetes y tratamiento de la misma (con medicación o dieta), o historia de diabetes y al menos un valor alto de glucosa en plasma, ya sea glucosa en condiciones basales (\geq a 6,1 nmol/l), o tras la prueba de la tolerancia oral (\geq a 11,1 nmol/l). Las determinaciones se realizaron por la mañana, en dos ocasiones, con intervalo de una semana entre ellas.

Entre los criterios de exclusión para los diabéticos destacaba: enfermedad severa no cardiovascular o desinterés por participar en dicho estudio; y entre los criterios del grupo control: diabetes, intolerancia a la glucosa, enfermedad cardiovascular o tratamiento con medicación cardiovascular.

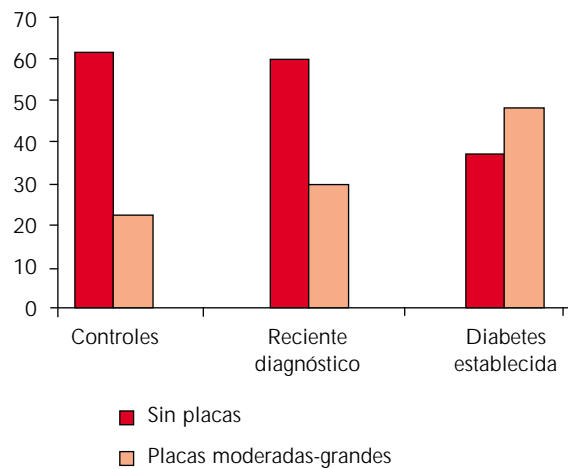
Además, como repercusión de la posible aterosclerosis sobre las arterias, se realizaba una ecografía de las arterias carótidas, midiendo el *grosor de la íntima y la media*, tanto a nivel de las arterias carótidas comunes, como a nivel del bulbo carotídeo. Posteriormente se realizó la medida del *grosor de la íntima y media compuesta* que se trataba de la media del grosor en las arterias carótidas comunes y la media del grosor en el bulbo carotídeo. La placa de aterosclerosis fue definida como un área distinta, con el grosor de la íntima y la media un 50% más grueso que en otras partes vecinas de la arteria, utilizándose la placa más grande de todas. La escala usada fue semicuantitativa:

- Grado 1: \leq 10 mm
- Grado 2: placas moderadas-grandes (la diferenciación entre los grados 1 y 2 fue subjetiva en la mayor parte de los casos)
- Grado 3: placas que producían flujo turbulento.

Únicamente dos pacientes presentaban grado 3 de las placas de aterosclerosis, por lo que se unificaron los grados 2 y 3.

Resultados

Entre los sujetos del grupo control y los sujetos con diabetes (recién diagnosticada o ya establecida) se observaban diferencias significativas a nivel estadístico, lo que no ocurría entre los dos tipos de grupos con diabetes.



El grosor de la íntima y la media aumentó gradualmente entre los grupos de diabetes recién diagnosticada y la diabetes establecida, lo mismo que la media compuesta ($p < 0,001$). De igual manera, se hallaron placas progresivamente mayores en sujetos con diabetes recién diagnosticada y diabetes establecida ($p < 0,001$).

Asimismo, se determinó la concentración de la proteína C reactiva (PCR). En el grupo control las determinaciones fueron más bajas (1,01 [0,12-27,9 mg/l]), en comparación con la diabetes recién diagnosticada (2,71 [0,90-10,1 mg/l, $p < 0,001$]), y con la diabetes establecida (2,22 [0,20-22,0 mg/l, $p < 0,001$]), aunque sin diferencia entre ambos grupos de diabetes. La PCR se correlacionó en el grupo total de diabéticos ($n = 74$) con el índice de masa corporal (IMC), el cociente cintura-cadera, el nivel de triglicéridos y el colesterol HDL, pero no se encontró concordancia entre la PCR y la *media compuesta del grosor de la íntima y la media*, el colesterol LDL y los cigarrillos-año. Asimismo, entre los sujetos del grupo control la PCR se relacionó con el IMC, el índice cintura-cadera, los triglicéridos y los cigarrillos-año, y no se encontró concordancia con la *media compuesta del grosor de la íntima y la media* y los niveles de colesterol LDL.

De la misma forma, se establecieron asociaciones en el grupo total de diabéticos ($n = 24$) entre la *media compuesta del grosor de la íntima y la media* y el índice de cintura-cadera, los triglicéridos y el colesterol LDL, no encontrándose asociaciones con el colesterol HDL, el IMC, la PCR, los cigarrillos-año o la presión arterial sistólica (PAS). En el grupo control se halló concordancia entre la *media compuesta del grosor de la íntima y la media* y los niveles de triglicéridos y el colesterol LDL, pero no con el índice

cintura-cadera, el colesterol HDL, la PCR, los cigarrillos-año, la PAS y el IMC.

COMENTARIO

Este estudio trata de relacionar el grado de severidad de la placa aterosclerótica con la diabetes (de reciente diagnóstico y ya establecida) frente a los sujetos sanos, encontrando una asociación estadísticamente significativa entre pacientes diabéticos y mayores placas ateroscleróticas, así como niveles de la proteína C reactiva más elevados en los pacientes con la enfermedad, sin encontrar diferencias significativas en la duración de la diabetes.

El presente estudio se centra en demostrar si existen cambios en la placa aterosclerótica en los pacientes diabéticos, tanto de reciente diagnóstico como la ya establecida, comparado con el grupo control, y si se producen variaciones en los niveles séricos de la proteína C reactiva.

Por todos es conocida que la diabetes forma parte de uno de los factores de riesgo cardiovascular más importante, por lo que los estudios dirigidos hacia el análisis y la comprensión de los mecanismos que favorecen su aparición y las alteraciones que produce son de vital importancia para la prevención de su aparición y la reducción de los efectos indeseados que a ella se asocia.

Numerosos estudios se centran en este momento en investigar el papel de la proteína C reactiva. No se pone en duda que se encuentra ligada a la inflamación junto con otros marcadores, tanto en la enfermedad diabética, como en otro tipo de enfermedades (autoinmunes, sepsis...). Lo que no ha quedado aclarado todavía es si la PCR es un marcador de inflamación, o si niveles elevados de PCR favorecen el desarrollo de la inflamación. Pradhan *et al* describen, en un estudio publicado en 2001, que los niveles elevados de PCR se asocian al riesgo elevado para el desarrollo de diabetes futura; sin embargo, hay que señalar que también se encuentran elevados los niveles de PCR en otras enfermedades con manifestaciones ateroscleróticas.

En estudios recientes se aboga por la idea de que la placa aterosclerótica podría favorecer la resistencia a la insulina, y así el desarrollo de diabetes tipo 2; de hecho la población de la que se extrae el presente estudio había sido objeto de esta investigación.

Los resultados del presente estudio aprecian una relación estadísticamente significativa entre el tamaño de la placa aterosclerótica y la diabetes frente a los individuos control, así como unos niveles más altos de PCR en el grupo total de diabéticos (los recientes y los evolucionados), aunque sin relación con la duración de la misma, ya que no se encontraron niveles más altos de PCR en los diabéticos más evolucionados. Estos resultados apoyarían la teoría de que el desarrollo de la placa aterosclerótica favorecería la resistencia a la insulina y la aparición de la diabetes tipo 2, aunque en este estudio no se excluyeron cuidadosamente los diabéticos tipo 1.

Además, aparte de no diferenciar a los diabéticos tipos 1 y 2, el estudio posee otras limitaciones: se trataba de una investigación transversal, de varones caucásicos; la evolución de la enfermedad era desconocida para los diabéticos de reciente diagnóstico, se disponía de escasos datos de las glucemias presentes en los pacientes tres años antes y no discriminaron entre las medicaciones de que hacían uso. Los autores hallaron una asociación estadísticamente significativa entre niveles elevados de PCR y el diagnóstico de diabetes (reciente o establecido) frente al grupo control, pero no resuelven el papel que desempeña la PCR en el marco de esta enfermedad.

Como conclusión final, éste es el primer estudio diseñado para demostrar un aumento en la severidad de la placa aterosclerótica en los pacientes diabéticos (de reciente diagnóstico y evolucionados), en comparación con sujetos sanos de su misma edad y características, calculando el tamaño y el grosor de las placas a nivel de las arterias carótidas mediante ultrasonidos, así como mayores niveles séricos de proteína C reactiva en los pacientes con diabetes diagnosticada, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con la duración de la enfermedad.

No existiendo duda alguna de la importancia que la enfermedad tratada representa, es también segura la necesidad existente en el sentido de que se ha de trabajar en nuevos y más completos estudios que desarrollen con la profundidad debida cuestiones tan relevantes como aquella de la que es objeto el presente artículo.

Marta Lara Culebras

Médico Internista

Importancia del pronóstico adverso en la aparición de diabetes en sujetos con tratamiento hipertensivo

Paolo Verdecchia, Gianpaolo Reboldi, Fabio Angeli, Claudia Borgioni, Roberto Gattobigio, Lucia Filippucci, Silvia Norgiolini, Costanza Bracco, Carlo Porcellati. Adverse Prognostic Significance of New Diabetes in Treated Hypertensive Subjects. *Hypertension*, 2004;43:963-969.

La diabetes mellitus (DM) es una entidad clínica que se puede desarrollar en sujetos hipertensos durante su tratamiento, pero la implicación cardiovascular (CV) a lo largo del tiempo de este suceso no está clara.

Se determina el valor pronóstico de la aparición de DM en sujetos con hipertensión arterial (HTA). En un estudio de cohortes a largo tiempo realizado en 795 pacientes con HTA inicialmente no tratados, un 6,5% de los cuales presentan DM tipo II, siendo los métodos de diagnóstico en el estudio: la monitorización de la tensión arterial durante 24 horas de forma ambulatoria y el electrocardiograma. Se repiten las mediciones tras 3,1 años de media sin aparición de accidentes cardiovasculares. Entre los pacientes que desarrollaron diabetes, un 53,5% estaban con diuréticos y, por el contrario, los diuréticos formaban parte del esquema terapéutico en un 30,4% en aquellos otros pacientes que no desarrollaron diabetes, lo que resultó claramente significativo ($p = 0,002$). El tratamiento antihipertensivo con un diurético se describe en el 53,5% de estos pacientes.

La glucosa plasmática en ayunas ($p = 0,0001$) y el seguimiento del tratamiento diurético ($p = 0,004$) fueron factores de predicción independientes de aparición de DM. Tras las visitas de seguimiento, 63 pacientes presentaron un primer episodio CV. La media de episodios CV durante el seguimiento en sujetos no DM, DM de reciente aparición y DM ya conocida fue de 0,97, 3,90, y 4,7 x 100 personas-años respectivamente ($p = 0,0001$). Después de ajustar los factores de confusión, el riesgo relativo de padecer un episodio CV fue 2,92 (95% CI: 1,33 a 6,41; $p = 0,007$) en el grupo de DM de reciente aparición, y 3,57 (95% CI: 1,65 a 7,73; $p = 0,001$) en el grupo de DM ya conocida, cuando se compara con el grupo que no presenta DM.

En los pacientes con tratamiento antihipertensivo, el suceso de la aparición de DM conlleva un riesgo cardiovascular que se asemeja al de los pacientes con HTA y DM ya conocida.

COMENTARIO

El estudio pretende analizar el impacto en el riesgo cardiovascular (CV) tras la aparición o asociación de DM en un paciente hipertenso. La aparición de DM acontece en el 2% de los pacientes con HTA por año. La asociación de DM e HTA es frecuente (un 20-60 % de los pacientes con DM asocian HTA), esto se asocia con la aparición y progresión de complicaciones microvasculares y macrovasculares: enfermedad coronaria, vascular periférica, arterial carotídea, nefropatía, retinopatía y, posiblemente, neuropatía. En los últimos años diversos estudios han demostrado que la eficacia de un tratamiento antihipertensivo adecuado conduce a la reducción de ambas complicaciones.

La suma de padecer estos dos factores de riesgo CV conduce a un aumento de 2-3 veces el riesgo de padecer un accidente CV, tanto en los pacientes hipertensos que asocian a su vez DM como en aquellos de reciente aparición de DM.

El *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS) es un estudio epidemiológico que ha demostrado que el descenso de 10 mmHg en la presión arterial sistólica se asocia con un descenso del riesgo de un 12% en las complicaciones de DM, un 15% de las muertes relacionadas con la DM, un 11% de los infartos de miocardio y un 10 % de las complicaciones microvasculares.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA 2004) recomienda una tensión arterial < 130/80 mmHg en pacientes con DM. Diversos estudios han demostrado el beneficio de conseguir estos niveles de tensión arterial tanto en la disminución de las complicaciones microvasculares y macrovasculares, como en la reducción de las mortalidad-morbilidad ocasionadas por accidentes CV, manteniéndose el beneficio tras tener que hacer uso de una medicación superior a 3-4 fármacos al mismo tiempo.

Los IECA son el fármaco de elección de primera línea en los pacientes hipertensos con DM.

Actualmente están aceptados tanto los IECA como los ARA II si el paciente presenta microalbuminuria o afectación nefrológica.

La ADA 2004 pauta unas líneas de actuación en la HTA en pacientes con DM de las que cabe destacar:

1. En pacientes con tensión arterial sistólica 100-139 mmHg o tensión arterial diastólica 80-89 mmHg se debe iniciar tratamiento con medidas higiénico-dietéticas durante tres meses si no se obtuviera respuesta se iniciará el tratamiento farmacológico.
2. En pacientes con TAS > 140 mmHg o TAD > 90 mmHg se iniciará tratamiento farmacológico asociado a medidas higiénico-dietéticas. Los fármacos de primera línea que pueden ser utilizados, y que han demostrado un descenso del riesgo CV, son: IECA, ARA II, diuréticos, β -bloqueantes y calcio-antagonistas, pasando a ser un IECA o ARA II si la HTA asocia DM.

3. Se iniciará el tratamiento con un único fármaco, asociando fármacos hasta poder llegar a usar más de 3-4 fármacos a la vez, siendo el objetivo conseguir unas cifras de presión arterial adecuadas. El fármaco de elección para asociar es un diurético, posteriormente se asocian otros según el caso.

Ha quedado evidente la importancia del diagnóstico, tratamiento y seguimiento estricto de la HTA y de los FRCV asociados, en este caso la DM, por el aumento progresivo de padecer eventos CV y la posibilidad de disminuir su aparición con una adecuada actuación sobre ellos. Aunque este estudio no aporta conclusiones no conocidas previamente, es en extremo positiva la publicación de artículos de estas características para recordar a todos los profesionales la importancia del estricto control de la HTA para evitar unas nefastas consecuencias.

Eduardo Martínez Litago

Médico Internista

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 (fórmulo 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 fallo primario) y la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un periodo inicial eficaz (es decir fallo secundario). En pacientes diabéticos Tipo 2 controlados normalmente mediante dieta, que sufren una falta transitoria de control, puede resultar suficiente administrar repaglinida en periodos cortos. Repaglinida debe tomarse antes de las comidas principales (es decir, preprandialmente). **Dosis inicial.** La dosis deberá ser determinada por el médico según las necesidades del paciente. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg. Deben pasar una o dos semanas entre las fases de ajuste de dosis (determinadas por la respuesta de la glucosa en sangre). Si los pacientes han recibido otro hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg. **Mantenimiento.** La dosis individual máxima recomendada es de 4 mg tomada con las comidas principales. La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg. **Grupos específicos de pacientes.** Repaglinida se excreta principalmente por la bils y por lo tanto, la excreción no está afectada por trastornos renales. Solo el 8% de una dosis de repaglinida se elimina por los riñones y el aclaramiento plasmático total del producto disminuye en pacientes con trastornos renales. Como los pacientes diabéticos con trastornos renales tienen una mayor sensibilidad a la insulina, se debe tener cuidado al fijar la dosis a estos pacientes. No se han realizado estudios clínicos en pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia hepática. Ver sección 4.4. En pacientes debilitados o desnutridos, la dosis inicial y la de mantenimiento deben ser fijadas de forma moderada y se requiere un cuidadoso ajuste de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas. **Pacientes que reciben otros hipoglucemiantes orales (OHA).** Es posible pasar directamente a los pacientes de un tratamiento con otros hipoglucemiantes orales a repaglinida. Sin embargo, no existe una relación de dosis exacta entre repaglinida y otros hipoglucemiantes orales. La dosis inicial máxima recomendada para los pacientes que pasan a repaglinida es de 1 mg, administrada antes de las comidas principales. Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina cuando con metformina sola no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia. **4.3. Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de Prandin. - Diabetes Tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulino dependiente: DMID), péptido C negativo. - Cetoacidosis diabética, con o sin coma. - Embarazo y lactancia (ver sección 4.6). - Niños menores de 12 años. - Trastornos graves de la función hepática. - Uso concomitante de gemfibrozil (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo. General.** Repaglinida 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 tiazolidinodionas. La combinación del tratamiento con metformina va asociada con un aumento del riesgo de hipoglucemia. Si un paciente estabilizado con cualquier hipoglucemiante oral se expone a una situación de estrés, p.ej. fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica, puede perderse el control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suprimir la toma de repaglinida y administrar provisionalmente insulina. **Grupos específicos de pacientes.** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. No se han realizado estudios clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años o en pacientes mayores de 75 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos grupos de pacientes. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Se sabe que ciertos medicamentos influyen sobre el metabolismo de la glucosa, y por lo tanto el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones. Las siguientes sustancias pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: gemfibrozil, claritromicina, itraconazol, ketoconazol u otros medicamentos anti-diabéticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (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 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, tiазidas, corticosteroides, danazol, hormonas tiroideas y simpatomiméticos. 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 bils 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 tiazolidinodionas. **Trastornos gastrointestinales.** Poco frecuentes: Dolor abdominal y náuseas. Muy poco frecuentes: Diarrea, vómitos y estreñimiento. Se han manifestado trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento en ensayos clínicos. El número y la gravedad de tales síntomas no difiere de los efectos observados con otros secretagogos orales de insulina. **Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel.** Poco frecuentes: Alergia. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cutánea como picor, erupciones cutáneas y urticaria. No hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con sulfonilureas debido a la diferencia de la estructura química. **Trastornos visuales.** Muy poco frecuentes: Trastornos visuales. Los cambios de los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Tales trastornos se han observado 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 via 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 interindividual 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 (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 bils. 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), Difenilato de calcio, almidón, Hidro de maíz, Amberlita (poliacrilina 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 o 500 comprimidos, respectivamente. El blister (aluminio/aluminio) contiene 30, 90, 120 o 360 comprimidos, respectivamente. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases. **6.6. Instrucciones de uso y manipulación.** No aplicable. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Novo Nordisk A/S. Novo Allé. 2880 Bagsvaerd. Dinamarca. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** EU/1/00/162/001-006 (Prandin 0,5 mg Comprimidos). EU/1/00/162/007-012 (Prandin 1 mg Comprimidos). EU/1/00/162/013-018 (Prandin 2 mg Comprimidos). **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 29 Enero 2001. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Octubre 2003. **PRESENTACIÓN Y PVP.** Prandin 0,5 mg Comprimidos: envase con 90 comprimidos PVP/IVA: 19,95 €. Prandin 1 mg Comprimidos: envase con 90 comprimidos PVP/IVA: 20,68 €. Prandin 2 mg Comprimidos: envase con 90 comprimidos PVP/IVA: 21,56 €. **Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.**

Bibliografía
1. Medavilla Bravo J.J. Med Integral 2002; 39 (1): 25-35. 2. Hatorp 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 Vegi 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 (11): 1625-1662.



LABORATORIOS MENARINI, S.A.

Albora XI 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	
• 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[®]

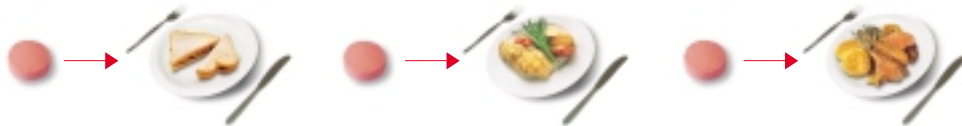
Repaglinida

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