

# DIABETOLOGÍA AL DÍA

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

## SUMARIO

---

Tratamiento intensivo de diabéticos tipo 2, efecto positivo sobre el control de la tensión arterial pero no sobre el control glucémico

El síndrome metabólico predice el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. *The San Antonio Heart Study*

Insuficiencia cardíaca y diabetes: una complicación frecuente, olvidada y a menudo fatal

Importancia de la detección del síndrome metabólico como predictor del riesgo cardiovascular

Prevención primaria de eventos cardiovasculares con dosis bajas de aspirina y vitamina E en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Efecto combinado de la triple terapia con rosiglitazona, metformina e insulina aspart en pacientes con diabetes tipo 2

© De los textos: los autores, 2004

Coordinación editorial:

Jarpyo Editores

Antonio López Aguado, 4

28029 Madrid

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

[www.jarpyo.es](http://www.jarpyo.es)

*Diabetología al día* está patrocinado por Laboratorios Menarini

Depósito Legal:

SVR: 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 2 • Marzo 2004 • Páginas 13-24

## Tratamiento intensivo de diabéticos tipo 2, efecto positivo sobre el control de la tensión arterial pero no sobre el control glucémico

GV Gill *et al.* Hospital Universitario Aintree Liverpool, UK.

Intensified treatment of type 2 diabetes, positive effects on blood pressure, but not glycaemic control. *Q J Med* 2003; 96:833-836

Desde la publicación del estudio prospectivo para diabetes en el Reino Unido UKPDS en 1998, ha quedado clara la evidencia de la necesidad de un estricto control glucémico en estos pacientes (HbA1C < 7%) y tensión arterial (TA < 140/85 mmHg).

En este estudio, se intentó determinar el efecto del tratamiento intensivo de control glucémico y de la tensión arterial, en el cuidado y seguimiento de pacientes con diabetes tipo 2, que eran atendidos de forma rutinaria en una consulta de diabetología.

Se realizaron 2 recogidas de datos, cada una con los datos de 500 pacientes diabéticos tipo 2 atendidos de forma consecutiva. El primer grupo fue en un período de 3 meses realizado en 1999, poco tiempo tras la publicación del UKPDS. El segundo fue idéntico, pero 2 años después. El control glucémico, la tensión arterial y los detalles del tratamiento fueron apuntados en ambos. Los resultados mostraron que el control realizado de las cifras tensionales fue considerablemente mejor en el segundo estudio.

Habiéndose conseguido una disminución de las cifras de TA sistólica desde 151 mmHg hasta 146 mmHg, mientras que la TA diastólica disminuyó desde 77 mmHg a 72 mmHg, la proporción de pacientes que recibían tratamiento antihipertensivo aumentó desde el 33% hasta el 60%. La cifra de HbA1c permaneció en una cifra similar,  $8,7 \pm 1,8\%$  en 1999 vs  $8,5 \pm 1,8\%$  en 2001), aunque parecían encontrarse evidencias sobre la intensificación del tratamiento para el control glucémico, disminuyendo el número de pacientes que sólo se encontraban en tratamiento dietético y aumentando la prescripción de fármacos orales y/o insulina.

### SUMARIO

- 13 *Tratamiento intensivo de diabéticos tipo 2, efecto positivo sobre el control de la tensión arterial pero no sobre el control glucémico*
- 15 *El síndrome metabólico predice el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2. The San Antonio Heart Study*
- 16 *Insuficiencia cardíaca y diabetes: una complicación frecuente, olvidada y a menudo fatal*
- 18 *Importancia de la detección del síndrome metabólico como predictor del riesgo cardiovascular*
- 20 *Prevención primaria de eventos cardiovasculares con dosis bajas de aspirina y vitamina E en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*
- 22 *Efecto combinado de la triple terapia con rosiglitazona, metformina e insulina aspart en pacientes con diabetes tipo 2*

**DIRECTOR:** Pedro Conthe

**CODIRECTORES:** Arturo Lisbona Gil, Sara Artola, Eloy Pacho

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

Así, se podría considerar que el control intensivo de las cifras de TA parece situarse como una prioridad en el seguimiento de los pacientes con diabetes, habiéndose conseguido un buen manejo de las mismas, aumentando el número de individuos tratados, mientras que el control de las cifras glucémicas resulta más problemático.

## COMENTARIO

Los diabéticos tipo 2 son individuos en los que se encuentra un alto riesgo de eventos cardiovasculares, lo que condiciona un aumento en la morbi-mortalidad, aglutinando casi dos tercios del total de las muertes en individuos diabéticos. Se considera que aproximadamente el 75% de la patología cardiovascular en individuos diabéticos es debida a hipertensión arterial.

Actualmente, disponemos de un número reducido de estudios prospectivos de intervención diseñados especialmente para hipertensos diabéticos. Los resultados de estos estudios son bastante claros: todos parecen indicar que la reducción de la TA (tensión arterial), en relación directa con su intensidad, se traduce en una disminución significativa de las complicaciones y las muertes cardiovasculares, más acusada en la población hipertensa diabética que en la no diabética. Esta reducción depende del grado de descenso conseguido de la TA y, en menor medida, del tipo de fármaco utilizado. En el *Systolic Hypertension in the Elderly Program* (SHEP), los pacientes diabéticos que recibieron tratamiento diurético obtuvieron una reducción significativa del riesgo relativo de ACV, cardiopatía isquémica y procesos cardiovasculares mayores que los tratados con placebo.

En el *UK Prospective Diabetes Study* (UKPDS), 1.148 hipertensos con diabetes tipo 2 fueron asignados a un grupo control estricto de TA (media 144/82), frente a otro grupo control, menos estricto, consiguiéndose una diferencia en la reducción de ACV totales del 44 y el 58% en el desarrollo de insuficiencia cardíaca. Se concluyó que el control más estricto de TA, consiguió una reducción del riesgo para cualquier *end-point* del 24% frente a una reducción de sólo el 12% conseguida con un estricto control de glucemia.

Parece, pues, claro que el estricto control de las cifras de glucosa y de la tensión arterial reducen

el riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares. En los últimos años proliferan las guías internacionales sobre las recomendaciones de tratamiento para mejorar estos factores modificables. Las evidencias del estudio UKPDS han sido utilizadas para controlar mediante las cifras de HbA1c y TA, asociándose todo ello con una disminución de la morbi-mortalidad; desde los resultados de este estudio en 1998, los clínicos que tratan a diabéticos nos hemos esforzado en intensificar los controles de estos factores, pero parece incierto cómo de efectivos han sido nuestros esfuerzos.

Los objetivos terapéuticos que parecen recomendados en la actualidad en este grupo de pacientes serían: control de hiperglucemia manteniendo los valores de hemoglobina glicosilada < 7%, procurando que la glucemia a las 2 horas postprandial sea menor a 200 mg/dl, conseguir un estricto control de la TA durante las 24 horas del día por debajo de 130/85 mmHg, incluso TA < 125/75 mmHg en aquellos casos en los que se objetiva la presencia de proteinuria > 1 g/24 h, mantener los valores de colesterol LDL por debajo de 130 mg/dl, en el caso de prevención secundaria por debajo de 100 mg/dl y triglicéridos inferiores a 150 mg/dl, abstenerse del consumo de tabaco y evitar la obesidad, tanto global como central.

La contribución de la HTA parece más importante que la hiperglucemia en el desarrollo de la retinopatía y la neuropatía diabética. De hecho, como el UKPDS ha demostrado, aunque tanto el control de la TA como el de la glucemia retrasan el comienzo y la progresión de estas complicaciones, en este estudio se observó cómo la disminución de 10 mmHg en la TA sistólica fue tres veces más efectiva que el control de la glucemia en la reducción de la microangiopatía.

Los autores del estudio intentaron evaluar las dos principales recomendaciones referidas al control de la glucemia y de la TA. Según los resultados del artículo analizado, sí parece que se ha conseguido una mejoría en el control de cifras tensionales, a expensas de la intensificación del tratamiento farmacológico; sin embargo, los controles glucémicos han permanecido elevados, a pesar de que también parece haberse aumentado el número de pacientes que reciben tratamiento con antidiabéticos orales e insulina, sin que ello se traduzca por una mejora en los niveles de HbA1c.

Como limitación parcial, a la hora de analizar los resultados del estudio, podemos comentar el hecho de que las cohortes analizadas no sean las mismas aunque, según reflejan los autores, son bastante similares en cuanto a los datos demográficos.

Así pues, podemos concluir que, aunque debe continuarse profundizando en el control de factores de riesgo y en el cumplimiento de los objetivos terapéuticos en los diabéticos tipo 2, debemos considerar un éxito parcial, la mejora en el control tensional, debiéndose continuar insistiendo en la adecuación del control hipoglucemiante.

Ana Isabel Castuela Gil

Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

## El síndrome metabólico predice el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2

### *The San Antonio Heart Study*

Carlos Lorenzo, Mayor Okoloise, Ken Williams, Michael Stern, Steven M. Haffner. The Metabolic Syndrome as Predictor of Type 2 Diabetes. The San Antonio Heart Study. *Diabetes Care* 2003 Nov;26(11):3153-9.

#### Objetivos

El test de tolerancia oral a la glucosa identifica a sujetos con alto riesgo para el desarrollo de diabetes, pero es costosa y presenta numerosos inconvenientes. La resistencia insulínica es una característica que se asocia comúnmente a la serie de factores metabólicos que forman en conjunto el síndrome metabólico, y precede frecuentemente al debut de una diabetes tipo 2. El presente estudio evalúa dos definiciones distintas de

síndrome metabólico para identificar mejores factores pronósticos de diabetes tipo 2 (más sencillos y prácticos que el test de tolerancia oral).

#### Materiales y métodos

Se compararon la efectividad para predecir el debut de diabetes tipo 2 que presentaban las definiciones del síndrome metabólico del *National Cholesterol Education Program* (NCEP) y la de la OMS de 1999 modificada, frente a la definición de intolerancia a la glucosa (IG) (glucosa >7,8 mmol/l a las 2 h del test de tolerancia oral). Se aplicaron a la muestra del *San Antonio Heart Study*, un estudio epidemiológico sobre diabetes y enfermedad cardiovascular, en que los sujetos completaron un seguimiento de 7 a 8 años.

#### Resultados

La intolerancia a la glucosa (IG) y la definición del NCEP mostraron una sensibilidad mayor que la definición de la OMS. La IG tuvo un mayor valor predictivo positivo que la definición del NCEP y la de la OMS. Combinando la IG con la definición del NCEP se consiguió mayor sensibilidad y un aceptable valor predictivo positivo. El riesgo de diabetes tipo 2 usando la definición del NCEP se mostró independiente de otros factores de riesgo, incluyendo la IG y la insulina en ayunas (*odds ratio* 3,30, 95%CI 2,27-4,80), mejorando los resultados si se usaba un dintel para la glucemia en ayunas de mayor o igual a 5,4 mmol/l.

#### Conclusiones

El síndrome metabólico predice la diabetes independientemente de otros factores, aunque mejor si se usa la definición del NCEP que la de la OMS, y más aún si se reduce el dintel para la glucemia en ayunas a 5,4 mmol/l.

#### COMENTARIO

El síndrome metabólico describe el conjunto de factores de riesgo asociados a la arteriosclerosis y enfermedad coronaria, y ha demostrado en diversos estudios predecir la mortalidad de causa cardiovascular.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso en 1999 una definición de síndrome metabólico desde un acercamiento fisiopatológico,

requiriendo para su diagnóstico la presencia de diabetes, intolerancia a la glucosa (IG) o resistencia insulínica asociada a al menos otros dos factores de riesgo (entre obesidad, dislipemia e hipertensión). El diagnóstico de intolerancia a la glucosa precisa de una prueba de tolerancia oral a la glucosa, y la resistencia insulínica de unas mediciones precisas en un estudio de secreción de insulina. Ambas, y a pesar de que el test de tolerancia oral a la glucosa es la prueba estándar para identificar a pacientes con riesgo para el desarrollo de diabetes tipo 2, suponen costes e inconvenientes que hacen que no se apliquen ampliamente en la práctica clínica.

Por ello se propuso la definición del *National Cholesterol Education Program*, que usa tan sólo variables fáciles de obtener en la clínica: al menos tres entre circunferencia en cintura elevada, hipertrigliceridemia, bajos valores de HDL, hipertensión y glucemia en ayunas > 6 mmol/l.

Este estudio busca identificar mejores y más sencillos factores pronósticos de diabetes tipo 2, que puedan ser usados ampliamente en la práctica clínica dado que, aunque no existen estudios que hayan mostrado evidencias del beneficio del diagnóstico y tratamiento precoz de estos pacientes, sí hay datos que lo sostienen: la diabetes tipo 2 está aumentando su prevalencia hasta proporciones epidémicas, la alta prevalencia de diabetes no diagnosticada (hasta el 35% en EEUU), la alta frecuencia de complicaciones relacionadas con la diabetes ya en el momento del diagnóstico, el aumento de mortalidad coronaria relacionado con la glucemia en ayunas elevada y con intolerancia hidrocarbonada, y la prevención o retraso en la diabetes tipo 2 mediante modificaciones en el estilo de vida y/o medicación.

En estudios recientes, Laakso et al. demostraron el elevado riesgo de diabetes asociado al síndrome metabólico, hecho que queda patente al aplicarse a la población del *San Antonio Heart Study* (SAHS), pero habían encontrado que, aplicando la definición modificada de la OMS, predecía mejor la diabetes que con la del NCEP (al contrario que en este estudio). Esta contradicción se justifica por las diferencias en las muestras a estudio y en los criterios aplicados. En la muestra del SAHS, la población mayoritaria eran inmigrantes mejicanos. Al aplicar la definición modificada de la OMS a los blancos no hispanos del SAHS, considerándolo separadamente, predice mejor que la del NCEP, lo que concuerda con el estudio finlandés,

y sugiere probablemente la necesidad de una mejor definición de resistencia insulínica para estudios epidemiológicos.

En el estudio se observa la escasa contribución de la glucemia en ayunas alterada (> 6,1 mmol/l) a la prevalencia del síndrome metabólico. Basándose en estudios previos, los autores del artículo reducen el dintel de la glucemia en ayunas a 5,4 mmol/l; el test adquiere una especificidad similar al de la intolerancia hidrocarbonada y, añadiéndolo a al menos tres factores de la definición del NCEP, funciona tan bien como la combinación de intolerancia hidrocarbonada (que requiere el test de tolerancia oral de glucosa) y tres factores de la definición del síndrome metabólico del NCEP, aunque se necesitarán más estudios para confirmarlo y, probablemente, mejorar los criterios para disponer de un test sencillo y asequible en la práctica clínica para identificar a aquellos sujetos en riesgo para el desarrollo de una diabetes, y poder incidir así en su prevención.

**Guillermo Cuevas Tascón**

Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

---

## Insuficiencia cardiaca y diabetes: una complicación frecuente, olvidada y a menudo fatal

DSH Bell. Heart Failure: The frequent, forgotten, and often fatal complication of diabetes. *Diabetes Care*, August 1, 2003; 26(8):2433-2441.

En este artículo de revisión aparecido este último verano en *Diabetes Care*, D.S. Bell revisa pormenorizadamente los factores que asocian la presencia de DM e IC a la luz de los datos epidemiológicos, fisiopatológicos y pronósticos disponibles. Aún más importante, desde el punto de vista práctico, es la actualización sobre las estrategias recomendables en cuanto a una efectiva prevención del fallo cardiaco y su correcto manejo terapéutico.

La revisión de Bell parte de los datos proporcionados por el estudio Framingham, en los que se muestra que el factor diabetes multiplica hasta por 8-10 veces el

riesgo de padecer IC. También se revisa un registro de más de 10.000 pacientes comunicados por Nichols y publicado recientemente en *Diabetes Care* en el 2001. El diabético tipo 2 sin IC desarrolla con frecuencia fallo cardiaco, con una tasa anual del 3,3%. En poblaciones de pacientes de edad avanzada en residencias asistidas, hasta un 39% de sujetos diabéticos pueden desarrollar algún grado de IC, tras 43 meses de seguimiento (*versus* un 23% en no diabéticos).

Los datos de un registro hospitalario aportado por Reis destaca que hasta uno de cada tres pacientes que ingresan con IC. No sólo la DM es un factor de riesgo para presentar IC. También la IC es un factor de riesgo para presentar DM de tipo 2. Un 28% de los pacientes con IC sin DM desarrollarán evolutivamente DM en un lapso de tres años. Este dato ha sido confirmado en diversos estudios terapéuticos en IC, tales como el estudio SOLVD o el estudio ATLAS. El pronóstico de los pacientes con IC y DM es sensiblemente peor cuando existe este rasgo asociado.

El artículo revisa también las teorías patógenas que ligan DM e IC. La cardiomiopatía diabética caracterizada por hipertrofia miocitaria y fibrosis, la disfunción endotelial y la disfunción autonómica son rasgos muy característicos de la IC en el paciente con DM. Pero indudablemente la cardiopatía isquémica e hipertensiva son factores frecuentemente presentes en el paciente diabético.

A efectos terapéuticos los efectos del control glucémico han sido puestos de manifiesto en algunos estudios previos, como el estudio DIGAMI, en pacientes con IAM y tratamiento insulínico.

Se atribuye toxicidad miocárdica directa a la acción de los ácidos grasos libres circulantes que están aumentados en la DM tipo 2 mal controlada.

A efectos prácticos, la diabetes debe ser considerada un factor de riesgo crucial en la aparición de fallo cardiaco. Además, la edad, la duración de la diabetes (el factor tiempo, tan a menudo inadvertido en los estudios), el uso de insulina y el IMC (índice de masa corporal) son factores también importantes a tener en cuenta.

Debe por ello hacerse un *screening* dirigido a la búsqueda de síntomas y signos clínicos de fallo cardiaco. Además, muchos pacientes con fallo cardiaco objetivable en la ecocardiografía (Fe < 40%) no tendrán síntomas, al menos un 20% de ellos. La práctica de BNP en donde existan serios problemas de disponibilidad de ecocardiografía puede suponer un

filtro para solicitar o no ecocardiografía. Hay que recordar que el BNP presenta una alta sensibilidad pero una baja especificidad.

Desde el punto de vista del tratamiento farmacológico de la IC, los IECAS y BB han mostrado similar o mayor eficacia en pacientes diabéticos con IC por disfunción sistólica. La supresión del eje renina-angiotensina-aldosterona es necesaria en prevención cardiovascular en pacientes de alto riesgo y, en especial, en los pacientes diabéticos.

Debe destacarse el posible papel de los ARA-II en el estudio LIFE, mostrando en pacientes de alto riesgo una reducción del 27% del primer episodio de IC en 1.500 pacientes con HTA, hipertrofia ventricular izquierda, diabetes y nefropatía. Las glitazonas, fármacos sensibilizadores de la insulina, se están utilizando ampliamente en EE.UU. En pacientes con fallo cardiaco, sin embargo, no son fármacos indicados, por su potencial inducción de edemas por aumento de la permeabilidad cardiovascular.

## COMENTARIO

Más del 75 % de las causas de hospitalización en pacientes diabéticos son de origen cardiovascular. Los pacientes diabéticos tienen sin duda un alto riesgo de padecer evolutivamente insuficiencia cardiaca y cuando la presentan, al igual que con otras complicaciones cardiovasculares, tienen peor pronóstico vital.

Las causas etiológicas del fallo cardiaco son múltiples y pueden ser resumidas en la siguiente tabla:

### Etiología del fallo cardiaco en la DM tipo 2

- Cardiomiopatía diabética.
- Hipertensión arterial.
- Isquemia coronaria por macroangiopatía.
- Isquemia coronaria por microangiopatía.
- Disfunción endotelial por glucotoxicidad y otros factores.

El diagnóstico de fallo cardiaco en el paciente diabético puede tener dificultades añadidas. Es sabido de la inespecificidad de los signos y síntomas y la necesidad de objetivización de la función ventricular. Es razonable sugerir que los pacientes diabéticos, por su alto riesgo cardiovascular y específicamente de IC, deban tener una evaluación objetiva de su función ventricular (ecocardiografía). Es verdaderamente imperativo tratar precozmente todos los factores que conducen a un fallo cardiaco diastólico y sistólico, y la diabetes y la hipertensión ocupan en este sentido un lugar destacado. No es suficiente con esperar a la presencia de síntomas pues más de la mitad de los pacientes diabéticos permanecerían no diagnosticados a pesar de tener algún tipo de fallo cardiaco objetivable. El control glucémico debe ser considerado parte del tratamiento integral del paciente diabético con IC. Aparte de las medidas generales, algunos grupos de fármacos, como los IECAS y los betabloqueantes, pueden, incluso los ARA-II se han situado como fármacos capaces de retrogradar el fallo estructural del corazón. El control glucémico estricto también es necesario para evitar complicaciones metabólicas y también macrovasculares.

Pedro Conthe

Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

## Importancia de la detección del síndrome metabólico como predictor del riesgo cardiovascular

Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*, 2003 Dec 15.

La definición del síndrome metabólico ha ido cambiando con el paso del tiempo. De las muchas definiciones existentes se eligió la del ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*). Se usó la regresión logística para estimar la asociación transversal del síndrome metabólico y de cada uno de sus 5 componentes con la historia de infarto de miocardio, ictus o ambos. Los resultados se ajustaron según edad, sexo, raza y tabaquismo.

Los investigadores encontraron que el síndrome metabólico se relacionaba significativamente en el análisis multivariado con el infarto de miocardio (*odds ratio* OR 2,01), ictus (OR 2,16) y ambos (OR 2,05). Esta relación se observaba tanto en varones como en mujeres. También existía relación significativa entre cuatro de los cinco componentes del síndrome metabólico, el infarto y el ictus: resistencia a la insulina (OR 1,30); HDL baja (OR 1,35); hipertensión (OR 1,44) y hipertrigliceridemia (OR 1,66). Sólo la obesidad abdominal no era un factor de riesgo independiente.

Estos hallazgos sugieren que el síndrome metabólico es útil en la clínica para identificar a los pacientes con riesgo incrementado de infarto y de ictus.

### COMENTARIO

La definición actual de **síndrome metabólico** establecida a raíz del documento americano ATP III (*National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*) tiene una corta historia y apenas se disponía hasta fechas recientes de datos que avalen su impacto real en términos de impacto en presentar eventos cardiovasculares. La mayor bondad de estos criterios reside sin duda en su fácil implantación en la clínica diaria, ya que este diagnóstico puede ser establecido con mediciones simples, accesibles a cualquier médico en cualquier entorno. La nueva definición de síndrome metabólico se estableció en una reunión del Panel Educativo de Colesterol de Estados Unidos, e incorpora al límite cinco variables que se pueden medir con facilidad: obesidad abdominal, niveles elevados de triglicéridos, bajos niveles de HDL, hipertensión y glucosa alta en ayunas (tabla 1). Una persona con al menos tres de estas cinco condiciones se puede considerar que tiene el síndrome metabólico. La definición previa de la Organización Mundial de la Salud requería la evidencia de resistencia a la insulina en sujetos con tolerancia normal a la glucosa y esto dificulta en términos prácticos la utilización real de este diagnóstico. Debe, sin embargo, seña-

### Síndrome metabólico

Factor de riesgo*	Nivel definitorio
Obesidad abdominal: (perímetro de cintura)	
• Hombres	102 cm
• Mujeres	> 88 cm
Triglicéridos	Igual o superior a 150 mg/dl
Colesterol de HDL	
• Hombres	< 40 mg/dl
• Mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial	≥ 130/ ≥ 85 mmHg
Nivel de glucosa en ayunas	≥ 110 mg/dl

Definición actual del **síndrome metabólico** establecido recientemente en el Informe del National Cholesterol Education Program.

Esta realidad clínica se ha reconocido hace años como síndrome metabólico y ha sido recientemente redefinido, permitiendo un reconocimiento del mismo a la cabecera del paciente sin determinaciones complejas.

Third Report of the National Cholesterol Education Program. National Heart Lung and Blood Institute. (NCEP Adult Treatment Panel III) National Institute of Health. NIH Publication n° 1-3670. 2001.

larse lo poco implantada que se encuentra en nuestro medio la estimación del perímetro abdominal a pesar de su simpleza, lo que requeriría, sin duda, una campaña de divulgación y estimulación de su medida. Además, algunos autores piensan que en nuestro entorno (Europa y, en especial, España) deberían establecerse otros parámetros "propios" indicativos de síndrome metabólico, que pueden diferir de los establecidos por aquel documento, pero tal vez más acordes con los parámetros antropométricos propios de la población española.

En todo caso, la relación estadística demostrada en el análisis aquí comentado, entre el hecho de presentar criterios de síndrome metabólico y el riesgo de evento cardiovascular grave (ictus e IAM) queda claramente reafirmado, tanto en hombres como en mujeres. Conviene dejar claro, sin embargo, que el diseño del estudio no permite establecer una relación de causalidad.

Hasta fechas recientes se consideraba que cerca de la mitad de los eventos cardiovasculares no podían

ser explicados por los factores de riesgo clásicos. Probablemente la presencia en términos multifactoriales (pero no muy destacados en cuanto a cifras aisladas de glucemia, HTA, lípidos, etc.) explique esta aparente discordancia y la mayoría de eventos cardiovasculares precoces pueda explicarse por la presencia de este perfil de riesgo cuando es globalmente considerado. Hay que considerar todos estos factores no como realidades cualitativas (se tiene o no se tiene elevado), sino con una gradación de su presencia. Los hombres que presentaban síndrome metabólico teniendo en cuenta la definición del Programa Nacional de Educación del Colesterol, tuvieron en algún estudio la probabilidad de muerte cardiovascular entre el 2,9 y el 3,3 mayor que los sujetos sin estos criterios. Es, pues, importante reconocer la presencia del síndrome metabólico y este diagnóstico debería practicarse en la clínica diaria, y por tanto, ser codificado en atención primaria como un diagnóstico que requiere una actuación médica preferente y una puesta en marcha de medidas generales que mejoren el riesgo cardiovascular. La aproximación al manejo del paciente con síndrome metabólico a la hora de evaluar su riesgo cardiovascular es multifactorial, de forma que se estima el riesgo global para ser intervencionista en el tratamiento con dieta, ejercicio y fármacos que han demostrado su eficacia en las poblaciones de alto riesgo.

La presencia del síndrome metabólico en la población española en algunos estudios se aproxima al 23% de los adultos, lo que supone una cifra muy considerable. Se estima que más del 30 por ciento sufre hipertensión arterial; el 20 por ciento de la población tiene hipertrigliceridemia por encima de 200 mg/dl o descenso de HDL, el 30 por ciento es obesa, y el 6 por ciento padecen hiperglucemia en rango diabético. Por otro lado, el 80 por ciento de los pacientes con diabetes tipo 2 que acuden a consultas de atención primaria presentan "síndrome metabólico" y actualmente el hecho de ser diabético tipo dos se hace equivalente a padecer una enfermedad cardiovascular establecida.

La identificación precoz del síndrome metabólico, el tratamiento y su prevención se configuran como uno de los mayores retos de los médicos y de las políticas de salud pública, teniendo en cuenta el estilo de vida sedentario cada día más imperante en la civilización occidental y la llamada "cocacolonización" en la que nos hallamos inmersos. Por eso, los investigadores recomiendan prestar atención a esta patología, que cada vez es más común entre los sujetos de mediana edad

y que puede tener unas consecuencias devastadoras. Modificar los hábitos dietéticos y de ejercicio puede ayudar a reducir el número de pacientes que desarrollan síndrome metabólico, ya que la obesidad es uno de los signos más relevantes de la citada patología y los datos actuales de obesidad infantil son verdaderamente preocupantes.

Desde hace unos años está cambiando el enfoque de los pacientes que precisan ser vigilados desde el punto de vista cardiovascular. Hasta ahora la población sabe que tiene que vigilar su colesterol, la tensión arterial, abstenerse de fumar, pero también hay que calcular el riesgo cardiovascular global de una forma individualizada y la atención primaria debe abordar este hecho en su cartera de servicios. Los pacientes afectados por este síndrome presentan generalmente varias patologías y son tratados por médicos de diversas especialidades, por lo que necesitarán, con toda probabilidad, de un médico que coordine sus factores diagnósticos y las medidas terapéuticas establecidas.

**Pedro Conthe**

Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

## Prevención primaria de eventos cardiovasculares con dosis bajas de aspirina y vitamina E en pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Sacco M, MD; Pellegrini F. MS; Roncaglioni MC, MSC; Avanzini F. MD; Tognoni G, MD; Nicolucci A, MD on behalf of the PPP Collaborative Group. Primary Prevention of Cardiovascular Events With Low-Dose Aspirin and Vitamin E in Type 2 Diabetic Patients. Results of the Primary Prevention Project (PPP) Trial. *Diabetes Care* 26: 3264-3272, 2003.

### Resumen

**Objetivos:** investigar la eficacia de los antiplaquetarios y de los antioxidantes sobre los eventos cardiovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

**Material y métodos:** el Proyecto de Prevención Primaria (PPP) es un estudio randomizado, abierto, que investiga la eficacia de dosis bajas de aspirina (100 mg/día) y vitamina E (300 mg/día) en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con uno o más factores de riesgo cardiovascular. El objetivo primario fue compuesto por muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular o infarto agudo de miocardio. En el Proyecto de Prevención Primaria, un total de 1.031 personas con diabetes mellitus mayores de 50 años sin eventos cardiovasculares previos fueron controlados por 316 médicos de atención primaria y 14 consultas de diabetes mellitus.

**Resultados:** el estudio PPP se detuvo de forma prematura (tras una media de 3,7 años) porque se objetivó un beneficio de la aspirina en comparación con el grupo control en 4.495 pacientes con uno o más factores mayores de riesgo cardiovascular. En pacientes diabéticos el tratamiento con aspirina se asoció con una reducción no significativa en el objetivo primario (RR= 0,90, 95% intervalo confianza 0,5-1,62) y en los eventos cardiovasculares (0,89, 0,62-1,26) y un aumento no significativo en las muertes cardiovasculares (1,23, 0,69-2,19). En las personas no diabéticas, el riesgo relativo para el objetivo primario, los eventos cardiovasculares y las muertes cardiovasculares fue de 0,59 (0,37-0,94), 0,69 (0,53-0,90) y 0,32 (0,14-0,72), respectivamente. No hubo reducción significativa en ninguno de los objetivos primarios que se pudiera atribuir a la vitamina E tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos.

**Conclusión:** estos datos sugieren un bajo efecto de la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular con bajas dosis de aspirina en los pacientes diabéticos en oposición con los sujetos con otros factores de riesgo cardiovascular. Si estos hallazgos se confirman, pueden indicar que los efectos antiplaquetarios de la aspirina en los pacientes diabéticos están sobrepasados por los mecanismos de activación plaquetaria y formación de trombos insensibles de la aspirina presentes en estos pacientes. Esto hace que el balance entre beneficio y daño del tratamiento con aspirina sea desfavorable.

### COMENTARIO

La macroangiopatía diabética es la primera causa de morbilidad y mortalidad en pacientes diabéticos. En aquellos con diabetes mellitus tipo 2, la mortalidad y morbilidad por causa cardiovascular y cerebrovascular son de 2 a 4 veces mayor que en la población general. Las alte-

raciones de la hemostasia/ trombóticas figuran entre las principales causas de aumento del riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos.

Los beneficios de la aspirina en la prevención primaria de los eventos cardiovasculares en pacientes con alto riesgo sin eventos previos de este tipo se han demostrado en 5 ensayos clínicos randomizados que incluían > 50.000 individuos. Un metaanálisis de estos estudios mostró que la aspirina reducía el riesgo de enfermedad coronaria en un 28% sin efectos significativos en la mortalidad total y accidentes cerebrovasculares.

El Proyecto de Prevención Primaria (PPP) ha mostrado recientemente que dosis bajas de aspirina reducen significativamente el riesgo de muerte cardiovascular en > 40% en una población de 4.495 pacientes con 1 o más factores de riesgo cardiovascular tras un seguimiento medio de 3,7 años.

La diabetes se asocia con un aumento sustancial en el riesgo de enfermedad cardiovascular y las guías clínicas recomiendan el uso de bajas dosis de aspirina. A pesar del consenso general, la evidencia que soporta el uso de aspirina en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos es sorprendentemente escasa. Un reciente metaanálisis no consiguió mostrar un claro beneficio del tratamiento antiplaquetario en pacientes diabéticos con una reducción del 7%, no significativa en los eventos serios vasculares. Dentro del metaanálisis, los resultados relativos a la aspirina derivan principalmente del estudio del tratamiento precoz de la retinopatía diabética, el único ensayo especialmente realizado en pacientes diabéticos. Incluso en este ensayo, había una diferencia no significativa de un 9% en la aparición de eventos serios vasculares. Los datos del PPP son concordantes con la evidencia existente, mostrando una reducción del riesgo del 10% sin significación estadística en los eventos serios vasculares, en comparación con un 41% de reducción en los sujetos no diabéticos. Los efectos positivos de la aspirina mostrados en el estudio PPP se hicieron más evidentes cuando se excluyó a los pacientes diabéticos, alcanzando la significación estadística para el objetivo primario combinado y enfermedad arterial periférica. Además, la reducción del riesgo relativo para muertes cardiovasculares alcanzó un 69% y para eventos cardiovasculares, un 29%. Estos hallazgos son coherentes con los existentes en la literatura sugiriendo que bajas dosis de aspirina pueden ser menos eficaces en pacientes diabéticos en compa-

ración con la población general. Numerosos mecanismos pueden actuar en combinación y ser responsables de estos hallazgos. La diabetes puede representar un caso particular de resistencia a la aspirina. De hecho, en pacientes diabéticos, las plaquetas pueden activarse a través de diferentes mecanismos y esto provocar trombosis a pesar de la terapia con aspirina.

La diabetes se asocia con frecuencia con otros factores de riesgo cardiovascular, como la hipertensión y la hipercolesterolemia. Recientemente se ha sugerido que la aspirina puede ser menos eficaz en sujetos con PAS > 145 mmHg. En el estudio PPP, el 54.5% de los pacientes diabéticos tenían valores de PA > 145 mmHg. También se ha mostrado menor efecto de la aspirina en pacientes con hipercolesterolemia. La dislipemia estaba presente en > 30% de los pacientes del PPP.

Otra explicación para el menor efecto de lo esperado de la aspirina puede estar representado por la baja dosis administrada. De hecho, en pacientes diabéticos, las plaquetas tienen un *turnover* aumentado y podrían ser necesarias mayores dosis de aspirina para alcanzar los mismos niveles de inhibición de tromboxanos que en los sujetos no diabéticos.

Los resultados del "Heart Protection Study" con 6.000 pacientes con diabetes mostraron que los suplementos vitamínicos no producían ninguna reducción en la incidencia de eventos mayores cardiovasculares en 5 años en pacientes con o sin eventos coronarios previos. En el PPP no se demuestra un beneficio de los suplementos de vitamina E en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes de riesgo.

En resumen, los datos aportados por el Proyecto de Prevención Primaria muestran un efecto menor en la prevención primaria de eventos cardiovasculares con dosis bajas de aspirina en pacientes diabéticos en oposición con sujetos con otros factores de riesgo cardiovascular. Si se confirma, estos hallazgos pueden sugerir que en pacientes diabéticos los efectos antiplaquetarios de la aspirina están ocultos por los mecanismos de activación plaquetaria y formación de trombos insensibles a la aspirina. Esto hace que el balance entre daño/beneficio del tratamiento con aspirina sea desfavorable.

Es necesario realizar de forma urgente grandes estudios que investiguen el papel de la aspirina

en la prevención primaria de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos y que investiguen los mecanismos de "insensibilidad" a la aspirina de estos pacientes.

**Eva Visús Soler**

Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

## Efecto combinado de la triple terapia con rosiglitazona, metformina e insulina aspart en pacientes con diabetes tipo 2

Mikael K. Poulsen, MD, Jan E. Henriksen, MD, PHD, Ole Hother-Nielsen, MD, MSCI y Henning Beck-Nielsen, MD, MSCI. The Combined Effect of Triple Therapy With Rosiglitazone, Metformin, and Insulin Aspart in Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2003; 26:3273-3279.

La diabetes tipo 2 está causada por disminución de la secreción de insulina y resistencia insulínica en músculo esquelético y en el hígado. Se analiza la terapia combinada con insulina aspart, rosiglitazona y metformina con el propósito de tratar los tres defectos.

### Métodos

Dieciséis diabéticos tipo 2, obesos, en tratamiento con insulina NPH o MIX, en dos dosis diarias fueron randomizados a triple terapia con insulina aspart en las comidas, metformina (que mejora la sensibilidad hepática a la insulina) y rosiglitazona (que mejora la sensibilidad periférica a la insulina), o continuar con NPH o MIX 2 veces al día, durante 6 meses. Las dosis de insulina se ajustaron en ambos grupos basadas en algoritmos. El tratamiento fue evaluado con HbA1c, dosis de insulina, hipoglucemias, sensibilidad a la insulina, producción hepática de glucosa y perfiles diurnos de glucosa e insulina.

### Resultados

En el grupo con triple terapia, la HbA1c bajó del 8,8% a 6,8% ( $P < 0,01$ ) sin inducir hipoglucemias severas. La hiperglucemia postprandial fue generalmente evitada y el perfil diurno de insulina sérica mostró picos altos y rápidos sin necesidad de incrementar la dosis de insulina. En el grupo control la dosis de insulina fue incrementada en un 50% sin que mejorasen la HbA1c ni los perfiles de glucosa de 24 horas. La sensibilidad a la insulina mejoró tanto en el músculo esquelético como en el hígado en el grupo con triple terapia y no se observó mejoría en el grupo control.

### Conclusiones

El tratamiento de los tres mayores defectos fisiopatológicos de la diabetes tipo 2 con la triple terapia mejoran significativamente el metabolismo de la glucosa en diabéticos tipo 2 obesos.

### COMENTARIO

Un mejor conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos de la diabetes tipo 2 y el tratamiento dirigido a mejorar cada uno de los defectos conduce a una mejoría en HbA1c y glucemias postprandiales sin inducir hipoglucemias severas y evitando las hipoglucemias nocturnas. La sensibilidad a la insulina no fue completamente normalizada con la triple terapia, comparando con los no diabéticos. La insulina aspart en las comidas fue capaz de reproducir un perfil insulínico normal con picos altos y rápidos, resultando muy segura para evitar las hipoglucemias nocturnas. Los valores de HbA1c no mejoraron en el grupo control porque la insulina NPH no controla la hiperglucemia postprandial y los sujetos tenían una severa insulino-resistencia.

Los estudios realizados hasta el momento con terapia combinada en la diabetes tipo 2 (insulina NPH y metformina, sulfonilureas, acarbosa o glitazonas) en períodos de 3-12 meses, obtuvieron valores de HbA1c no inferiores al 9%, siendo hasta el momento el régimen más apropiado el de NPH + metformina, obteniéndose descensos en la hemoglobina glicada pero no tan importantes como en este estudio. Solamente existen dos estudios sobre el efecto combinado de insulina regular o lispro antes de las comidas + sulfonilureas, y los resultados no fueron mejores que con NPH sólo o NPH + sulfonilureas. Por tanto

este régimen con triple terapia parece muy superior a otros regímenes.

En este estudio, la oxidación de la glucosa mejoró significativamente en el grupo con triple terapia y no se modificó en el grupo control. Un incremento en la oxidación de la glucosa produce una disminución de la glucemia y puede ser explicado principalmente por el tratamiento con rosiglitazona. En concordancia con esto, los niveles de ácidos grasos libres (FFA) disminuyeron durante el tratamiento con la triple terapia, siendo la rosiglitazona la principal responsable de ello.

La producción hepática de glucosa se mantuvo dentro del rango normal, a pesar de una disminución de la insulinemia basal, en el grupo con triple terapia, indicando que este tratamiento incrementa la sensibilidad hepática a la insulina, pudiendo atribuirse principalmente este efecto a la metformina.

El peso corporal aumentó leve pero no significativamente. La presión arterial y los triglicéridos plasmáticos no se modificaron apreciablemente y no hubo diferencias entre grupos. La rosiglitazona no indujo toxicidad hepática; un sujeto suspendió la triple terapia después de varios meses debido a una sensación subjetiva de edemas, aunque no se observaron signos objetivos de edema y la radiografía de tórax fue normal; el único efecto secundario fue la bien conocida reducción de la concentración de hemoglobina.

Los resultados de este estudio indican que la normalización de los tres mayores defectos fisiopatológicos de la diabetes tipo 2, resistencia periférica a la insulina, resistencia hepática a la insulina y reducida respuesta de la insulina a la comida,

puede mejorar significativamente el metabolismo de la glucosa y reducir drásticamente las complicaciones de la diabetes.

Sin embargo, de momento no está autorizado el uso concomitante de rosiglitazona con insulina, con lo que habrá que esperar a más estudios para comprobar la seguridad de este régimen terapéutico.

### Bibliografía

1. Yki-Jarvinen H. Combination therapies with insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:758-767.
2. Yki-Jarvinen H, Dressler A, Ziemer M, HOE Study Group. Less nocturnal hypoglycaemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1130-1136.
3. Landstedt-Hallin L, Adamson U, Arner P, Bolinder J, Lins PE. Comparison of bedtime NPH or preprandial regular insulin combined with glibenclamide in secondary sulfonylurea failure. *Diabetes Care* 1995; 18:1183-1186.
4. Bastyr EJ, Jonson ME, Trautmann ME, Anderson JH Jr, Vignati L. Insulin lispro in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus after oral agent failure. *Clin Ther* 1999; 21:1703-1714.
5. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, Page SL, Rife FS, Walton V, Shulman GI. Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1998; 338:867-872.

**Arturo Lisbona Gil**

Servicio de Endocrinología y Nutrición  
Hospital Central de la Defensa. Madrid

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.** Prandin® 0,5 mg comprimidos. Prandin® 1 mg comprimidos. Prandin® 2 mg comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene respectivamente: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg de repaglinida. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos. Los comprimidos de repaglinida son blancos (Prandin 0,5 mg Comprimidos), amarillos (Prandin 1 mg Comprimidos) o rojos (Prandin 2 mg Comprimidos), redondos, convexos y van marcados con el logotipo de Novo Nordisk (toro Apis). **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** Repaglinida está indicada en pacientes con diabetes Tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente (DMND)) cuya hiperglucemia no puede seguir siendo controlada satisfactoriamente por medio de dieta, reducción de peso y ejercicio. Repaglinida también está indicada en combinación con metformina en pacientes diabéticos Tipo 2 que no se controlan satisfactoriamente con metformina sola. El tratamiento debe iniciarse como un complemento de la dieta y ejercicio para disminuir la glucosa en sangre relacionada con las comidas. **4.2. Posología y forma de administración.** Repaglinida se administra preprandialmente y se ajusta la dosis individualmente para optimizar el control glucémico. Aparte del autocontrol usual ejercido por el propio paciente del nivel de glucosa en sangre y/o orina, el médico deberá controlar periódicamente la glucosa en sangre del paciente para determinar la mínima dosis eficaz para el paciente. Además, los niveles de hemoglobina glicosilada son también útiles para controlar la respuesta del paciente al tratamiento. El control periódico es necesario para detectar un efecto hipoglucemiante inadecuado a la dosis máxima recomendada (es decir fallo primario) y la pérdida de un efecto hipoglucemiante adecuado después de un periodo inicial eficaz (es decir fallo secundario). En pacientes diabéticos Tipo 2 controlados normalmente mediante dieta, que sufren una falta transitoria de control, puede resultar suficiente administrar repaglinida en periodos cortos. Repaglinida debe tomarse antes de las comidas principales (es decir, preprandialmente). **Dosis inicial.** La dosis deberá ser determinada por el médico según las necesidades del paciente. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg. Deben pasar una o dos semanas entre las fases de ajuste de dosis (determinadas por la respuesta de la glucosa en sangre). Si los pacientes han recibido otro hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg. **Mantenimiento.** La dosis individual máxima recomendada es de 4 mg tomada con las comidas principales. La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg. **Grupos específicos de pacientes.** Repaglinida se excreta principalmente por la bilis y por lo tanto, la excreción no está afectada por trastornos renales. Solo el 8% de una dosis de repaglinida se elimina por los riñones y el aclaramiento plasmático total del producto disminuye en pacientes con trastornos renales. Como los pacientes diabéticos con trastornos renales tienen una mayor sensibilidad a la insulina, se debe tener cuidado al fijar la dosis a estos pacientes. No se han realizado estudios clínicos en pacientes mayores de 75 años o en pacientes con insuficiencia hepática. Ver sección 4.4. En pacientes debilitados o desnutridos, la dosis inicial y la de mantenimiento deben ser fijadas de forma moderada y se requiere un cuidadoso ajuste de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas. **Pacientes que reciben otros hipoglucemiantes orales (OHA).** Es posible pasar directamente a los pacientes de un tratamiento con otros hipoglucemiantes orales a repaglinida. Sin embargo, no existe una relación de dosis exacta entre repaglinida y otros hipoglucemiantes orales. La dosis inicial máxima recomendada para los pacientes que pasan a repaglinida es de 1 mg, administrada antes de las comidas principales. Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina cuando con metformina sola no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia. **4.3. Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de Prandin. - Diabetes Tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulino dependiente: DMID), péptido C negativo. - Cetoacidosis diabética, con o sin coma. - Embarazo y lactancia (ver sección 4.6). - Niños menores de 12 años. - Trastornos graves de la función hepática. - Uso concomitante de gemfibrozil (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **General.** Repaglinida solo debe recetarse si continúa siendo difícil controlar el nivel de glucosa en sangre y permanecen los síntomas diabéticos a pesar de los intentos de control con dieta, ejercicio físico y reducción del peso. Repaglinida, al igual que otros secretagogos de insulina, es capaz de producir hipoglucemia. En muchos pacientes el efecto reductor de la glucosa de los hipoglucemiantes orales disminuye con el tiempo. Esto puede ser debido a una progresión de la gravedad de la diabetes o bien a una reducción de la respuesta al producto. Este fenómeno se conoce como fallo secundario para distinguirlo del fallo primario en el que el medicamento no es eficaz en un paciente cuando se administra por primera vez. Deben evaluarse el ajuste de la dosis y el seguimiento de una dieta y ejercicio antes de clasificar a un paciente como fallo secundario. Repaglinida actúa a través de una zona de unión distinta con una acción corta sobre las células  $\beta$ . El uso de repaglinida en caso de fallo secundario de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han realizado ensayos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina y acarbose. No se han realizado ensayos de terapia combinada con insulina o tiazolidinedionas. La combinación del tratamiento con metformina va asociada con un aumento del riesgo de hipoglucemia. Si un paciente estabilizado con cualquier hipoglucemiante oral se expone a una situación de estrés, p.ej. fiebre, trauma, infección o intervención quirúrgica, puede perderse el control glucémico. En tales ocasiones puede resultar necesario suprimir la toma de repaglinida y administrar provisionalmente insulina. **Grupos específicos de pacientes.** No se han realizado estudios clínicos en pacientes con disfunción hepática. No se han realizado estudios clínicos en niños y adolescentes menores de 18 años o en pacientes mayores de 75 años. Por lo tanto, no se recomienda el tratamiento en estos grupos de pacientes. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Se sabe que ciertos medicamentos influyen sobre el metabolismo de la glucosa, y por lo tanto el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones. Las siguientes sustancias pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: gemfibrozil, claritromicina, itraconazol, ketconazol u otros medicamentos antiidiabéticos, inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), bloqueantes no selectivos, inhibidores (-ECA) enzima convertidora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), octreotida, alcohol y esteroides anabolizantes. La coadministración de gemfibrozil, un inhibidor del CYP2C8, incrementó 8,1 veces el área bajo la curva (AUC) y 2,4 veces la  $C_{max}$  en voluntarios sanos. La vida media se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas y la concentración de repaglinida en plasma a las 7 horas aumentó 28,6 veces con gemfibrozil. El uso concomitante de gemfibrozil y repaglinida está contraindicado (ver sección 4.3 Contraindicaciones). Se ha estudiado el efecto de ketconazol, un prototipo de inhibidores potentes y competitivos de CYP3A4, sobre la farmacocinética de repaglinida, en sujetos sanos. La coadministración de 200 mg de ketconazol aumentó la repaglinida (Área bajo la curva: AUC) un 15% y  $C_{max}$  un 16%. La coadministración de 100 mg de itraconazol también ha sido estudiada en voluntarios sanos y aumentó el AUC en un 40%. No se ha observado cambio significativo sobre el nivel de glucosa en voluntarios sanos. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la coadministración de 250 mg de claritromicina, por un mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó la repaglinida (AUC) un 40% y  $C_{max}$  un 67% y aumentó el incremento medio de AUC de insulina en suero un 51% y la concentración máxima un 61%. No está claro el mecanismo exacto de esta interacción. Los agentes  $\beta$ -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La coadministración de otros compuestos metabolizados por CYP3A4, tales como cimelidina, nifedipina y estrógenos, no alteraron significativamente la absorción y disponibilidad de repaglinida durante el tratamiento con dosis múltiples en sujetos sanos. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la simvastatina no alteró la exposición a repaglinida. Sin embargo, la  $C_{max}$  media aumentó un 25% con una variabilidad muy alta (95% CI 0,95-1,68). La importancia clínica de este hecho no está clara. En un estudio de interacción en voluntarios sanos la rifampicina redujo la repaglinida (AUC) un 25%. La importancia clínica de este hecho no está clara. La repaglinida no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de la digoxina, teofilina o warfarina en estado estable, cuando se administró a pacientes voluntarios sanos. Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis de estos compuestos para la coadministración con repaglinida. Las siguientes sustancias pueden reducir el efecto hipoglucemiante de la repaglinida: anticonceptivos orales, tiazidas, corticosteroides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos. Cuando estos medicamentos se administran o se retiran a un paciente que está recibiendo repaglinida, se debe vigilar estrechamente al paciente para observar posibles cambios en el control glucémico. Cuando se utiliza repaglinida junto con otros medicamentos que se secretan principalmente por la bilis igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial. **4.6. Embarazo y lactancia.** No hay estudios de repaglinida en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia. Por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de repaglinida en mujeres embarazadas. Hasta la fecha, se ha visto que repaglinida no es teratogénica en estudios en animales. Se observó embriotoxicidad, desarrollo anormal de miembros en fetos y recién nacidos en ratas expuestas a dosis elevadas en el último periodo del embarazo y durante la lactancia. Se detecta repaglinida en el leche de animales experimentales. Por este motivo, debe evitarse la toma de repaglinida durante el embarazo y no debe utilizarse en mujeres en periodo de lactancia. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Se debe informar a los pacientes que tomen precauciones para evitar hipoglucemias mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes cuya percepción de los síntomas de aviso de hipoglucemia es escasa o inexistente o que tienen frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debe evaluarse la conveniencia de conducir. **4.8. Reacciones adversas.** En base a la experiencia con repaglinida y con otros hipoglucemiantes se han observado las siguientes reacciones adversas. La frecuencia se define como: poco frecuentes (>1/10.000, <1/1.000) y muy poco frecuentes (<1/10.000). **Trastornos metabólicos y nutricionales.** Poco frecuentes: Hipoglucemia. Al igual que ocurre con otros hipoglucemiantes, se han observado reacciones hipoglucémicas tras la administración de repaglinida. Estas reacciones suelen ser leves y se controlan fácilmente mediante la ingestión de hidratos de carbono. Si son graves, puede ser necesaria una infusión de glucosa. Como en cualquier terapia diabética, la aparición de tales reacciones depende de factores individuales como hábitos dietéticos, dosis, ejercicio físico y estrés (ver sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Después de la comercialización se ha informado de casos de hipoglucemia en pacientes tratados concomitantemente con metformina o 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 solo en muy pocos casos después de iniciarse el tratamiento con repaglinida. Estos casos no dieron lugar a suprimir el tratamiento con repaglinida en ensayos clínicos. **Trastornos hepáticos.** Muy poco frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas. En casos aislados, se ha manifestado un aumento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con repaglinida. La mayor parte de los casos fueron leves y transitorios, y muy pocos pacientes suprimieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas. En casos muy raros se ha observado disfunción hepática grave, sin embargo, otras circunstancias estuvieron presentes en estos casos y no se ha establecido una relación causal con repaglinida. **4.9. Sobredosis.** Repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg, cuatro veces al día, durante un periodo de 6 semanas. No se presentaron problemas de seguridad. Ya que en este estudio se evitó la hipoglucemia gracias a un aumento de la ingestión de calorías, una sobredosis relativa puede producir una reducción exagerada del nivel de glucosa con el desarrollo de síntomas hipoglucémicos (mareos, sudor, temblores, cefaleas, etc.). Si se presentan estos síntomas, deberán tomarse las medidas adecuadas para corregir la hipoglucemia (hidratos de carbono orales). Los casos más graves de hipoglucemia con convulsiones, pérdida de consciencia o coma, deben tratarse con glucosa intravenosa. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** **5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Derivado del ácido carbamoylmetilbenzoico. (Código ATC: A10B X02). Repaglinida es un nuevo secretagogo oral de acción corta. La repaglinida reduce inmediatamente el nivel de glucosa en sangre, estimulando la secreción de insulina del páncreas, un efecto que depende de la función de las células  $\beta$  de los islotes pancreáticos. La repaglinida cierra los canales potásicos ATP-dependientes de la membrana de las células  $\beta$  vía una proteína diana diferente de la de otros secretagogos. Esto despolariza las células  $\beta$  produciendo una apertura de los canales de calcio. El consiguiente aumento del flujo de calcio estimula la secreción de insulina de las células  $\beta$ . 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<sub>1/2</sub>), que se duplicaron en comparación con sujetos con función renal normal. La repaglinida está altamente ligada a las proteínas plasmáticas de los seres humanos (superior a un 98%). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de repaglinida, cuando ésta se administró 0, 15 o 30 minutos antes de una comida o en ayunas. La repaglinida se metaboliza casi totalmente y no se ha identificado ningún metabolito con efecto hipoglucemiante clínicamente relevante. La repaglinida y sus metabolitos se excretan principalmente por medio de la bilis. Una pequeña fracción (inferior a un 8%) de la dosis administrada aparece en orina, preliminarmente como metabolitos. Menos de un 1% del medicamento precursor se recupera en heces. **5.3. Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos no revelaron un riesgo especial para los seres humanos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes.** Celulosa microcristalina (E460), Difosfato de calcio, anhídrido, Almidón de maíz, Amberlita (poliacrilina potásica), Povidona (polivídon), Glicerol 85%, Estearato de magnesio, Meglumina, Poloxamer, Óxido de hierro, amarillo (E172) (Prandin 1 mg Comprimidos), Óxido de hierro, rojo (E172) (Prandin 2 mg Comprimidos). **6.2. Incompatibilidades.** No aplicable. **6.3. Periodo de validez.** 5 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el envase original y mantener el envase bien cerrado para preservarlo de la humedad. **6.5. Naturaleza y contenido del recipiente.** El envase de los comprimidos es un frasco (polietileno de alta densidad blanco) con un tapon 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 JJ. Med Integral 2002; 39 (1): 25-35. 2. Halper V. Clin Pharmacokinetic 2002; 41 (7): 471-483. 3. Moses R. Exp Opin Pharmacother 2000; 1 (7): 1455-1467. 4. Massi-Benedetti M., Dambsbo P. Expert Opin Investig Drugs 2000; 9 (4): 885-898. 5. Hasslacher C. Diabetes Care 2003; 26 (3): 886-891. 6. Moses R. Exp Clin Endocrinol Diabetes 1999; 107 (S-4): S136-S139. 7. De Veig F. et al. Diabetologia 1999; 42: 926-931. 8. Van Gaal L.F. et al. Diabetes Research and Clinical Practice 2001; 53: 141-148. 9. The DECODE Study Group. Arch Intern Med 2001; 161: 397-404. 10. Culy C.R. and Janvis B. Drugs 2001; 61 (11): 1625-1662.



**LABORATORIOS MENARINI, S.A.**

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

**PRANDIN®**  
Repaglinida

**dmtipo2.com**



**PRANDIN<sup>®</sup>**  
Repaglinida

**Al ritmo de cada paciente**

**Paciente con Diabetes Mellitus tipo 2**

**Déficit de secreción de insulina<sup>(1)</sup>**

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

**Monoterapia**

**Terapia Combinada<sup>(6)</sup>**  
(Metformina)

**CON FLEXIBILIDAD**

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

Control del riesgo cardiovascular por partida doble:<sup>(7,8,9)</sup>  
HbA<sub>1c</sub>  
Glucemia posprandial



# PRANDIN<sup>®</sup>

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<sup>®</sup>**  
Repaglinida

**dmtipo2.com**