

# DIABETOLOGÍA AL DÍA

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

## SUMARIO

---

Proteína C-reactiva predictora de la diabetes tipo 2 en la población china con intolerancia a la glucosa

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

Eficacia de la asociación glibenclamida/metformina comparada con la monoterapia en el tratamiento inicial de la diabetes tipo 2

Escaso control de los factores de riesgo cardiovascular en los adultos con diabetes previamente diagnosticada

Impacto de la obesidad sobre los niveles del péptido natriurético atrial

© 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 3 • Mayo 2004 • Páginas 25-36

## Proteína C-reactiva predictora de la diabetes tipo 2 en la población china con intolerancia a la glucosa

Tan K, Wat N, Tam S, Janus E, Lam TH. C-Reactive protein predicts the deterioration of glycemia in Chinese Subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care* 2003, 26:2323-2328.

### Resumen

Estudios recientes sugieren que agentes inflamatorios como los leucocitos, fibrinógeno o la proteína C-reactiva (PCR), intervienen en la patogenia de la diabetes tipo 2. La PCR está elevada en pacientes occidentales con intolerancia a la glucosa (IGT); a mayor valor, mayor progresión a la diabetes tipo 2.

Los objetivos del estudio fueron determinar si los niveles de PCR estaban elevados en pacientes chinos con IGT, en general menos obesos que los occidentales, y si dichos niveles predicen la progresión a la diabetes tipo 2.

En el estudio fueron incluidos 222 pacientes con IGT y 224 con tolerancia normal a la glucosa. Las variables utilizadas fueron: edad, sexo, índice de masa corporal, PCR, glucemia basal y postprandial, apolipoproteínas, factores de riesgo cardiovascular (tabaco, niveles de colesterol y triglicéridos, cifras tensionales). El seguimiento fue durante dos años, determinando la evolución de estos pacientes a la normalidad o a la diabetes tipo 2.

Los pacientes con IGT presentaban niveles elevados de PCR, valores de glucemia basal y postprandial elevados, caracterizándose por resistencia a insulina con hiperinsulinemia. A los 2 años, 117 pacientes con IGT regresaron a la normalidad, 84 continuaron con IGT y 21 progresaron a la diabetes tipo 2. Los pacientes que regresaron a la normalidad presentaban valores bajos de índice de masa corporal, de glucemia basal y postprandial, de triglicéridos y de cifras tensionales.

### SUMARIO

- 25 *Proteína C-reactiva predictora de la diabetes tipo 2 en la población china con intolerancia a la glucosa*
- 27 *Efecto combinado de la triple terapia con rosiglitazona, metformina e insulina aspart en pacientes con diabetes tipo 2*
- 29 *Eficacia de la asociación glibenclamida/metformina comparada con la monoterapia en el tratamiento inicial de la diabetes tipo 2*
- 31 *Escaso control de los factores de riesgo cardiovascular en los adultos con diabetes previamente diagnosticada*
- 33 *Impacto de la obesidad sobre los niveles del péptido natriurético atrial*

**DIRECTOR:** Pedro Conthe

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

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

Según las cifras de PCR, los pacientes se distribuyeron en cuartiles: cuartil 1: 0,16; cuartil 2: 0,58; cuartil 3: 1,29; cuartil 4: 3,59. El riesgo relativo de progresar a diabetes o mantenerse con IGT para los cuartiles 3 y 4 fue del 2,87 (IC 95%: 1,06-7,82) y 2,76 (IC 95%: 1,06-7,31), respectivamente, después del ajuste según las medidas antropométricas y los estilos de vida. Los pacientes con IGT que progresaron a diabetes, de forma estadísticamente significativa, tenían los valores más altos de PCR.

Los resultados del estudio demuestran que, además de los niveles de glucemia basal y postprandial, el índice de masa corporal y los niveles elevados de PCR también predicen el desarrollo de la diabetes tipo 2. El valor predictivo de la PCR es significativo después del ajuste con las medidas antropométricas y los estilos de vida: tabaquismo, consumo de alcohol y la actividad física. En conclusión, los niveles elevados de PCR actúan como factor de riesgo independiente para diabetes, permitiéndonos establecer medidas preventivas.

## COMENTARIO

La diabetes tipo 2 asocia un riesgo cardiovascular muy elevado, siendo prioritario su diagnóstico precoz. Más de un tercio de la población con diabetes tipo 2 están infradiagnosticados, produciéndose el daño vascular de forma más precoz que los síntomas de hiperglucemia. Para un correcto diagnóstico, es preciso un adecuado conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

La principal alteración es una resistencia insulínica que determina una secreción inadecuada de insulina, pero la base fisiopatológica de este proceso, no es bien conocida. Los últimos estudios consideran que la inflamación juega un papel muy importante en la fisiopatología de esta enfermedad. De tal manera, reactantes inflamatorios como los leucocitos, el fibrinógeno o la PCR, entre otros, promueven mecanismos que desarrollan hiperglucemia, resistencia insulínica y, secundariamente, diabetes tipo 2.

La respuesta inflamatoria se produce por la producción de citoquinas inflamatorias por los leucocitos como respuesta al daño de la pared vascular. Estas citoquinas inducen la expresión, por el endotelio y los leucocitos, de moléculas

de adhesión, y por el hígado de interleukina-6, que inducen a la vez a la producción hepática de reactantes de fase aguda (PCR, fibrinógeno, amiloide sérico A). Esta respuesta inflamatoria se amplifica y acelera en la diabetes, implicándose en el proceso aterógeno.

Recientemente, se ha considerado la diabetes tipo 2 como una enfermedad autoinmune, dado el papel de la inflamación en la diabetogénesis. Esta hipótesis resulta interesante porque los marcadores inflamatorios son conocidos predictores de enfermedad cardiovascular en la población sana.

Pero, ¿son también dichos factores predictores de riesgo de diabetes tipo 2 en individuos sanos?

En el estudio anterior, se demuestra que los pacientes con IGT con niveles elevados de PCR, presentan mayor riesgo de diabetes tipo 2; actuando dicho marcador como predictor en la progresión a la diabetes.

En otros estudios similares, la PCR y otros factores como la interleukina-6, actúan como predictores de riesgo de diabetes tipo 2, en individuos sanos.

La asociación entre estos factores y la diabetes, desaparece tras el ajuste con el índice de masa corporal, siendo la obesidad el factor de riesgo más importante en la diabetes tipo 2; así, el 80% de los pacientes con diabetes tipo 2 son obesos. El riesgo de desarrollar diabetes aumenta de forma progresiva a medida que aumenta el grado de sobrepeso, probablemente debido a la disminución de la sensibilidad a la insulina. Se considera que el índice cintura-cadera actúa como predictor del riesgo cardiovascular.

El ejercicio físico es también otro factor, que predice el desarrollo de diabetes tipo 2, ya que este actúa mejorando la sensibilidad a la insulina y previniendo la enfermedad.

Otro factor de riesgo independiente es la hipertensión arterial; un 30-60% de los diabéticos tipo 2 son hipertensos. La relación entre diabetes e hipertensión es debida a un aumento de la actividad del sistema nervioso simpático en los individuos obesos y en insulinoresistentes, debido al incremento de la reabsorción de sodio y agua estimulado por el aumento de las concentraciones de insulina plasmática.

La relación entre estos factores condiciona el llamado síndrome X o plurimetabólico, que se caracteriza por:

1. Intolerancia a la glucosa/diabetes y/o resistencia a la insulina, y
2. Dos o más de los siguientes criterios:
  - dislipemia (triglicéridos  $\geq 150$  o HDL-col  $< 35$  en el varón o  $< 45$  en la mujer).
  - Hipertensión (TA  $\geq 160/90$  mmHg).
  - Obesidad central (IMC  $> 30$  o ICC  $> 0,9$  en el varón y  $> 0,85$  en la mujer).
  - Microalbuminemia ( $> 20$  microg).

Hoy en día se considera al síndrome metabólico un factor de riesgo de aterosclerosis, antes incluso que se produzca la diabetes franca, determinando la necesidad de actuar sobre todos estos factores evitando el daño cardiovascular.

Según lo anterior, parece que los factores inflamatorios no son buenos predictores de la diabetes, pues están influidos por otros factores. Pero, en el estudio anterior se pone de manifiesto que la PCR es un factor de riesgo independiente de la obesidad, de la hipertensión, dislipemia y los estilos de vida, como el sedentarismo o el tabaquismo. De tal forma se puede utilizar la PCR para la detección precoz de la enfermedad, permitiendo el desarrollo de medidas preventivas y consiguiendo el abordaje multidisciplinar del paciente diabético.

También, con este estudio se pone de manifiesto la necesidad de más estudios, ya que éste, presenta varias limitaciones como son el pequeño tamaño de la población y el escaso período de seguimiento.

**Isabel García Sánchez**

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. Pouelsen, 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 el 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 de 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 conducen 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, acarbose 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 trata-

miento con la triple terapia, siendo la rosiglitazona la principal responsable de ella.

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 del 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.

### Otros artículos relacionados:

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

---

## Eficacia de la asociación glibenclamida\*/metformina comparada con la monoterapia en el tratamiento inicial de la diabetes tipo 2

Alan J. Garber, Daniel S. Donovan, Jr, Paresh Dandona, Simon Bruce y Jong-Soon Park. Efficacy of Glibenclamide\*/Metformin Tablets Compared with Initial Monotherapy in Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88 (8):3598-3604.

### Introducción

Los beneficios del control intensivo de la glucemia para reducir las complicaciones de la diabetes tipo 2 (DM 2) han sido claramente demostrados en estudios de intervención a largo plazo. La incapacidad para alcanzar los adecuados controles glicémicos, siguiendo las recomendaciones de la ADA, al inicio del curso evolutivo de la DM 2, puede resultar en parte por el típico abordaje conservador escalonado con monoterapia tras el fracaso de la dieta y el ejercicio, seguido de terapia oral combinada y de posterior insulinización.

Un tratamiento alternativo podría ser la combinación desde el inicio de estimuladores de la secreción de insulina, con agentes que reduzcan la resistencia a la insulina, por ejemplo, sulfonilureas y metformina.

El presente estudio fue diseñado sin placebo, para comparar la eficacia del tratamiento inicial con glibenclamida/metformina frente al régimen monoterápico inicial con glibenclamida o metformina en pacientes con DM tipo 2.

### Métodos

La eficacia de la asociación glibenclamida/metformina, como tratamiento inicial, fue evaluada en pacientes con DM 2 en un ensayo doble ciego, randomizado, de 3 brazos paralelos. Los pacientes con DM 2 insuficientemente controlados (A1c >7 y 12%) tras dieta y ejercicio fueron randomizados a una de las tres ramas de tratamiento, durante 16 semanas, con glibenclamida/metformina (comp. de 125/250 mg), metformina (500 mg) en monoterapia, o glibenclamida (2,5 mg) en monoterapia.

### Resultados

Tras 16 semanas de tratamiento, el grupo tratado con glibenclamida/metformina mostró una mayor reducción de los niveles de A1c respecto a los valores basales (-2,27%) comparado tanto con el grupo de metformina (-1,53%;  $p < 0,0001$ ) como con el de glibenclamida (-1,90%;  $p = 0,0003$ ). El 79% de los pacientes tratados con glibenclamida/metformina tenían unos niveles de A1c menores que el 7%; frente a un 62% en el grupo de monoterapia con metformina y un 68% en el grupo de monoterapia con glibenclamida.

El tratamiento con comprimidos de glibenclamida/metformina también fue asociado con una reducción significativa de la glucemia plasmática basal (GPB) y glucemia postprandial a las 2 horas (GPP) comparado con cualquiera de las monoterapias. Así, mientras glibenclamida/metformina reduce GPB (-62,4 mg/dl), metformina reduce (-43,8 mg/dl;  $p < 0,001$ ) y glibenclamida (-52,8 mg/dl;  $p = 0,007$ ).

Las elevaciones de la GPP fueron significativamente menores con glibenclamida/metformina (-82 mg/dl) comparado con metformina (-70 mg/dl;  $p = 0,016$ ) o glibenclamida (-63%;  $p < 0,001$ ).

El incremento medio de los niveles de insulina basal (1,3  $\mu$  IU/ml) en el grupo tratado con glibencla-

mida/metformina fue significativamente menor ( $p = 0,024$ ) al incremento con glibenclamida ( $4,5 \mu \text{IU/ml}$ ). Por el contrario, el grupo de metformina fue asociado con una reducción de  $-1,7 \mu \text{IU/ml}$  ( $p = 0,027$ ).

Los pacientes que recibieron glibenclamida/metformina tuvieron un aumento de peso de  $1,6 \text{ kg}$  comparado con el incremento medio de peso de  $2 \text{ kg}$  ( $p = \text{NS}$ ) en pacientes con glibenclamida en monoterapia. Los pacientes con metformina mostraron un cambio de  $-1,1 \text{ kg}$  ( $p < 0,001$ ).

La reducción de triglicéridos en los grupos glibenclamida/metformina, monoterapia de metformina y monoterapia de glibenclamida fue, respectivamente:  $-52 \text{ mg/dl}$  ( $p < 0,05$ ),  $-39,6 \text{ mg/dl}$  ( $p = \text{NS}$ ),  $-15,1 \text{ mg/dl}$  ( $p = \text{NS}$ ). La reducción del colesterol total fue, respectivamente del:  $-0,1 \text{ mg/dl}$  ( $p = \text{NS}$ ),  $-10,5 \text{ mg/dl}$  ( $p < 0,05$ ), y  $-1,5 \text{ mg/dl}$  ( $p = \text{NS}$ ). Y la de cHDL:  $0,8 \text{ mg/dl}$ ,  $-0,4 \text{ mg/dl}$  y  $0,5 \text{ mg/dl}$  (todas  $p = \text{NS}$ ).

Los efectos adversos más frecuentes fueron gastrointestinales (diarrea, náuseas-vómitos, dolor abdominal) e hipoglucemia. Entre los pacientes que recibieron glibenclamida/metformina, la frecuencia de estos episodios, ( $7,6\%$ ,  $5,3\%$ , y  $4,1\%$ , respectivamente, fue significativamente ( $p = 0,002$ ) menor que entre los que recibieron metformina ( $19\%$ ,  $11,6\%$  y  $6,1\%$ ), y similar al grupo de glibenclamida ( $6,0\%$ ,  $7,3\%$  y  $4\%$ , respectivamente). La dosis media de metformina en el grupo metformina/glibenclamida fue de  $735 \text{ mg/día}$ , que fue asociada a un número significativamente menor de efectos gastrointestinales respecto al grupo de monoterapia con metformina, cuya dosis media final fue de  $1.796 \text{ mg/día}$ .

La hipoglucemia apareció en  $0,6\%$ ,  $10,6\%$  y  $11,2\%$  de los pacientes tratados con metformina, glibenclamida o glibenclamida/metformina. Ningún paciente del estudio presentó hipoglucemia severa.

## Conclusión

La asociación de comprimidos con glibenclamida/metformina muestra una eficacia superior en el tratamiento inicial en pacientes con diabetes tras fracaso de dieta y ejercicio. La terapia, asociada desde el inicio, ofrece al paciente el beneficio de alcanzar mejores controles glucémicos, con menos efectos gastrointestinales y sin episodios adicionales de hipoglucemia. Podemos considerar la asociación glibenclamida/metformina como una alternativa eficaz y segura en el tratamiento farmacoterapéutico inicial en pacientes con DM 2 tras insuficiente control con dieta y ejercicio.

En la historia natural de la DM2, existe un deterioro progresivo de la función de las células beta. Las primeras alteraciones funcionales, con pérdida de la masa celular beta, se producen hasta 10 años antes del diagnóstico clínico. En el UKPDS, a los 9 años de tratamiento con monoterapia, menos del 25% de los pacientes mantenían  $\text{A1c} < 7\%$ . El descenso de la secreción de insulina puede ser debido a una excesiva demanda secretora de las células beta. Se ha planteado el beneficio de otros tratamientos alternativos de inicio: insulina para permitir "reposo pancreático", o, asociar un segundo fármaco oral, no sólo ante el fracaso de la monoterapia, sino aprovechando el efecto sinérgico de otros mecanismos de acción, para preservar las reservas de la función de la célula beta.

Este estudio demuestra que el tratamiento inicial con comprimidos de glibenclamida/metformina obtiene mejores controles glucémicos con menores dosis que con la monoterapia, en pacientes con DM2 en los que han fracasado las medidas higiénico-dietéticas.

El tratamiento con glibenclamida/metformina consiguió una reducción de la media de  $\text{A1c}$  de  $-2,27\%$ , una significativa mejora comparado tanto con monoterapia con metformina o glibenclamida aislada. Casi un 80% de los tratados con glibenclamida/metformina, consiguieron el objetivo de ADA de  $\text{A1c} < 7\%$ , y con una dosis de casi la mitad de cada monoterapia.

Los beneficios de un mejor control metabólico en DM2 fueron demostrados en el estudio UKPDS. Por cada punto de reducción de la  $\text{A1c}$ , se asociaba una reducción del 21% del riesgo de cualquier evento final relacionado con la diabetes, así como las complicaciones microvasculares o el infarto de miocardio. Puesto que el control global de la glucemia depende de los niveles basales y postprandiales, el uso de tratamientos que actúan a ambos niveles es beneficioso.

Las reacciones adversas gastrointestinales fueron significativamente menores en el grupo tratado con glibenclamida/metformina comparado con monoterapia con metformina, probablemente debido a una menor dosis de fármaco en el primer grupo.

Se ha sugerido la posibilidad de aparición de mayor número de complicaciones en pacientes con tratamiento combinado (sulfonilureas/metformina) comparados con cualquiera de ambos en monoterapia. En la práctica clínica, el tratamiento combinado es más frecuente tras el fracaso de monoterapia, y en ese caso la diabetes suele estar más evolucionada, justificándose el incremento de mortalidad en estos pacientes más avanzados. Se plantearía un análisis retrospectivo eliminando este factor de confusión.

La monoterapia mejora el cumplimiento terapéutico. Cabría esperar que el comprimido glibenclamida/metformina mejorase el cumplimiento y, por extensión, el grado de control metabólico y la aparición de complicaciones.

**Sara Artola Menéndez**

Centro de Salud Loranca

\* Glibenclamida: equivalente en Europa de glyburida.

---

## Escaso control de los factores de riesgo cardiovascular en los adultos con diabetes previamente diagnosticada

Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA* 2004, Jan 21;291(3):335-42.

### Introducción

El control de los niveles de glucosa en sangre, tensión arterial y niveles de colesterol conduce a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares en indivi-

duos con diabetes mellitus; sin embargo, el estado actual del control de estos factores de riesgo en dichos individuos en Estados Unidos es inadecuado.

### Objetivos

Examinar la base de datos nacional entre 1999-2000, sobre el control de factores del riesgo cardiovascular en adultos previamente diagnosticados de diabetes, y valorar las tendencias durante la pasada década.

### Material y métodos

Revisión de datos obtenidos en el estudio *Third National Health and Nutrition Examination*, NHANES III (1988-1994) y NHANES 1999-2000. Se toma un corte transversal de una muestra representativa nacional de la población estadounidense no institucionalizada.

Los participantes en el estudio fueron adultos con una edad de 20 años o superior, con diagnóstico previo de diabetes, que participaron en los exámenes y encuestas de NHANES (n = 1.265) o NHANES 1999-2000 (n = 441).

### Medidas estimadas

Niveles de hemoglobina glicosilada (HbA1c), tensión arterial y colesterol total.

### Resultados

Comparando con NHANES III, los individuos con diagnóstico previo de diabetes incluidos en NHANES 1999-2000 eran similares en edad y sexo, era menos probable ser blanco no hispano, eran diagnosticados a edades más tempranas, tenían un índice de masa corporal superior, y era más probable el uso de terapia combinada de insulina y fármacos orales. En NHANES 1999-2000, sólo el 37% de participantes alcanzaban los niveles de HbA1c recomendados, entre el 7 % y 37,25 % de participantes presentaban valores por encima de lo recomendado. Únicamente el 35,8 % de participantes presentaban los niveles de tensión arterial adecuados, es decir, la tensión arterial sistólica (TAS) por debajo de 130 mmHg, y la tensión arterial diastólica (TAD) por debajo de 80 mmHg, y un 40% presentaban los niveles de TAS por encima o igual a 140 mmHg, y TAD por encima o igual a 90 mmHg. Estos porcentajes no cambian mucho respecto al NHANES (P = 10 y P = 56, respectivamente). Sobre la mitad (51,8%) de los participantes en NHANES 1999-2000 tenían niveles de colesterol de 200 mg/dl o superiores (vs. 66,1 & en NHANES III; P < 0,01).

En total, sólo el 7,3% (intervalo de confianza 95%, 2,8%-11,9%) de los adultos con diabetes pertenecientes al NHANES 1999-2000 se atienen a los niveles recomendados de HbA1c, menos del 7% presentan una TA inferior a 130/80 mmHg y unos niveles de colesterol menores de 200 mg/dl (5,18 mmol/l).

## Conclusión

Se necesita un notable esfuerzo desde la salud pública para el control de los factores de riesgo cardiovascular en individuos diagnosticados de diabetes.

## COMENTARIO

**E**l artículo expuesto en esta ocasión nos acerca directamente a uno de los problemas más importantes de la salud pública actual, no es otro que el del cumplimiento terapéutico y el de los hábitos de vida de la sociedad moderna. El autor no trata de presentarnos la eficiencia de un determinado tratamiento. Sí realiza, sin embargo, una aceptable revisión de las guías clínicas para el adecuado manejo de los factores de riesgo más relevantes como son el control glucémico, la presión arterial sistólica, diastólica y las cifras de colesterol HDL y LDL.

Inicialmente el autor realiza una breve introducción sobre la diabetes y la patología asociada con el mal control de la glucemia de forma crónica. Revisa las guías clínicas de la Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y hace referencia a uno de los parámetros que medirá posteriormente en el estudio, la hemoglobina glicosilada (HbA1c), el objetivo que se persigue es obtener niveles de HbA1c por debajo del 7% de HbA1c, aconsejando el inicio del tratamiento o la corrección del mismo con cifras por encima del 8% de HbA1c.

Igualmente revisa las guías clínicas de hipertensión arterial. Para estos pacientes con diabetes, el objetivo es alcanzar cifras de presión arterial sistólica por debajo de 130 mmHg y por debajo de 80 mmHg para la presión arterial diastólica.

El objetivo para la ADA en cuanto a los niveles óptimos para las cifras de LDL son siempre menores de 100 mg/dl y superiores a 45 mg /dl de HDL para hombres y 55 mg/dl para mujeres.

Además el programa nacional americano para el control y educación de los niveles de colesterol marca en este grupo de pacientes unos niveles de colesterol total inferiores a 200 mg/dl.

El estudio compara dos cortes transversales de la población estadounidense con una diferencia de 6-9 años y analiza los cambios en el control de los factores de riesgo cardiovascular, cómo se ha comportado con respecto a los valores que marcan las guías clínicas y el cambio progresivo con más fármacos para un mejor control de la diabetes.

El estudio refleja probablemente lo que comienza a intuirse en los últimos años, que no es sino que el control de la HbA1c no se está modificando y que, aunque el tamaño muestral de los pacientes diabéticos del NHANES 1999-2000 es pequeño, y no pueden realizarse correctamente estratificaciones por edad, sexo y raza, viene a comunicar el escaso control glucémico, pese a que sí se observa un aumento significativo en el número de fármacos para el control de la glucemia.

El estudio NHANES 1999-2000 muestra respecto al estudio NHANES III (1988-1994) un mejor control de las cifras de PA sistólica, particularmente en hombres, pero no existen cambios en la PA diastólica.

Aunque en cifras totales en la comparación de los niveles de colesterol el estudio NHANES 1999-2000 mostraba una corrección significativa, un recuento combinado de los factores de riesgo cardiovascular mostraba un control de la HbA1c, PA y colesterol total en únicamente el 7,3%, valor similar al estudio previo de comparación (NHANES III (1988-1994).

El escaso control global de los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes diabéticos se pone en relación, entre otros, con la creciente tendencia de la obesidad en la población americana, que a su vez implica un alto grado de sedentarismo. Esto hace difícil el control pese al esfuerzo terapéutico y económico que sé esta realizando. Están en marcha actualmente grandes estudios de población que estratificaran por edades, sexo y razas para diseccionar el problema que, existe para el control de una patología que pese a empezar a conocerla a niveles fisiológicos, se escapa de las manos a los gestores de la sanidad. Y es que, según el artículo expuesto, únicamente

un, 7-8% de la población diagnosticada y tratada consigue los valores óptimos según las guías clínicas actuales.

**Eduardo Martínez Litago**

Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

---

## Impacto de la obesidad sobre los niveles del péptido natriurético atrial

Thomas J. Wang *et al.* Impact of Obesity on Plasma Natriuretic Peptide Levels. *Circulation*, 2004; 109; 594-600.

Los mecanismos que ponen en relación la obesidad con la hipertensión, no están completamente esclarecidos, la retención de sodio y el exceso de actividad simpática parecen contribuir de forma significativa al aumento de las cifras tensionales en estos individuos.

Los péptidos natriuréticos son importantes reguladores de la homeostasis del sodio y de la activación neurohormonal, y podrían colaborar en la hipertensión de los obesos, ya que parece que éstos presentan una débil respuesta ante la liberación de los péptidos natriuréticos en comparación con los individuos sin sobrepeso.

Para comprobar esta hipótesis, los autores del estudio examinaron la relación entre los niveles de péptido natriurético tipo B (BNP) y el péptido natriurético proauricular N-terminal (N-ANP), con el índice de masa corporal; para ello, se seleccionaron 3.389 pacientes que participaron del estudio Framingham (1.803 mujeres) sin insuficiencia cardiaca y los clasificaron según su índice de masa corporal, se determinaron en todos ellos los niveles de péptidos natriuréticos y se pusieron en relación con las determinaciones con hallazgos clínicos y ecocardiográficos. Los niveles de BNP y N-ANP en obesos e

individuos con sobrepeso estuvieron por debajo del límite establecido como normal. Los niveles de péptidos en plasma fueron agrupados según el peso de los pacientes en: delgados, < 25 kg/m<sup>2</sup>, en sobrepeso 25 a 29,9 kg/m<sup>2</sup> y en obesos > 30 kg/m<sup>2</sup>. Posteriormente se separaron también los valores por sexos, siendo en varones las determinaciones 21,4, 15,5 y 12,7, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Los valores correspondientes en mujeres fueron 21,1, 16,3, 13,2 ( $p < 0,0001$ ). Un hallazgo similar se encontró en los niveles plasmáticos de N-ANP.

Así, los autores llegaron a la conclusión de que los individuos obesos tienen una elevada probabilidad de presentar bajos niveles de BNP (*odds ratio* ajustada en hombres, 2,51; mujeres, 1,84) y bajos niveles plasmáticos de N-ANP (*odds ratio* hombres, 4,81; mujeres 2,85) comparados con individuos delgados. La diabetes también parece ir asociada con bajos niveles de péptidos natriuréticos plasmáticos, según los resultados analizados, de modo, que el efecto negativo de la obesidad y la diabetes sobre los péptidos natriuréticos parece aditivo.

### COMENTARIO

**E**l péptido natriurético tipo B es el más importante miembro de la familia de los péptidos natriuréticos; éstos son unas sustancias similares a las hormonas que parecen tener un importante papel sobre la homeostasis de los líquidos orgánicos y sobre la regulación del tono vascular. Todos los péptidos natriuréticos son miembros de la familia de los receptores de la guanil-ciclase y actúan regulando la síntesis y el acúmulo intracelular de la 3-5 monofosfato ciclicil-guanosina. En humanos, el BNP es sintetizado en el corazón, en su mayor parte procede de los ventrículos. Es sintetizado en forma de pro-BNP, que es transformado por una proteasa en su forma activa. En individuos sanos, los niveles de BNP varían de acuerdo con la edad y con el sexo; se sugiere que las mujeres y los ancianos presentan niveles más elevados.

El BNP parece tener un importante papel como marcador de insuficiencia cardiaca, ya que tiene una acción contrarreguladora a la de otras sustancias implicadas en esta enfermedad como la angiotensina II, la norepinefrina y las endotelinas, parece

disminuir la síntesis de estas hormonas y activar la vasodilatación.

Los niveles de BNP tienden a correlacionarse con los niveles de congestión capilar pulmonar, con la presión diastólica final del ventrículo izquierdo, con la hipertrofia ventricular izquierda, con la fracción de eyección y con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, de modo que niveles más elevados se relacionarían con una mayor gravedad del proceso, pudiéndose considerar al BNP como un marcador útil de disfunción ventricular en la práctica clínica.

La obesidad es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de la hipertensión, y la hipertensión se relaciona con alteraciones como la hipertrofia ventricular izquierda. El mecanismo mediante el cual la obesidad contribuye al desarrollo de la hipertensión no ha sido establecido, aunque se ha sugerido que la retención renal de sodio y agua, el aumento del tono simpático y la activación del sistema renina-angiotensina parecen contribuir a ello. Se ha especulado sobre el mecanismo mediante el cual los péptidos natriuréticos intervienen en la regulación de estos procesos; según los hallazgos del artículo comentado, los individuos obesos parecen presentar una respuesta disminuida a la acción de los natriuréticos y se ha utilizado la frase "*handicap* natriurético" para describir este fenómeno. La existencia de dicho *handicap* no ha sido demostrada, aunque existen limitados datos experimentales que sugieren que los niveles de péptido natriurético son insuficientes para adecuar los niveles de tensión arterial en individuos obesos, ante una sobrecarga salina.

La demostración de la existencia de niveles bajos de péptidos natriuréticos en individuos obesos podría explicar el *handicap*, la frecuente coexistencia de condiciones como la hipertensión y la diabetes puede confundir la relación de obesidad y niveles de péptido natriurético.

La hipertensión, por sí misma, parece elevar los niveles de péptido natriurético, siendo menos claro el efecto de la diabetes sobre el mismo.

Los autores determinaron los niveles de péptidos en un significativo grupo de pacientes participantes en el estudio Framingham, que previamente habían sido clasificados según su índice de masa corporal (IMC), según la existencia o no

de la hipertensión arterial, diabetes o alteraciones ecocardiográficas, llegando a la conclusión de que la obesidad parece afectar de forma significativa a los niveles de péptidos natriuréticos, al igual que el sobrepeso, pudiéndose establecer una relación lineal entre el aumento del IMC y la disminución de los niveles plasmáticos de péptidos natriuréticos.

Además, analizando los resultados parece claro que, cuando los individuos analizados son además de obesos, hipertensos, la disminución relativa en el nivel de péptidos natriuréticos respecto a los individuos con peso normal es aún más marcada. Los pacientes diabéticos analizados fueron insuficientes para establecer conclusiones definitivas y, aunque se intuye que los niveles de péptidos son menores de los esperados, se necesitarán estudios más amplios para llegar a conclusiones definitivas.

Las variaciones de los niveles de BNP en individuos según sus características antropométricas y la existencia o no de factores de riesgo cardiovasculares resulta de gran importancia dado el papel que se postula debe tener este marcador como determinante de gran sensibilidad para el diagnóstico de insuficiencia cardiaca en pacientes con disnea aguda. También se plantea la utilidad del BNP como marcador pronóstico de los pacientes que presentan un episodio agudo de insuficiencia cardiaca, o que han presentado un evento isquémico agudo, de modo que niveles más elevados parecen relacionarse con una peor evolución. Asimismo, en individuos asintomáticos también parecen correlacionarse los niveles elevados con la posibilidad de desarrollar eventos cardiovasculares patológicos.

Recientemente, se han iniciado estudios con un péptido recombinante, el nesetiride que parece que será un fármaco indispensable para el manejo de la insuficiencia cardiaca congestiva en el futuro; los ensayos clínicos con el fármaco parecen atribuirle acciones a nivel renal aumentando la eliminación de sodio y el volumen de diuresis, inhibiendo el tono simpático, sin producir los efectos secundarios de tolerancia que ocasiona la nitroglicerina, la taquicardia que origina la dobutamina y sin ir acompañada de efectos tóxicos si su uso se prolonga como sucede con el nitroprusiato.

Podemos concluir que los péptidos natriuréticos y en especial el BNP, parecen abrir todo un mundo

de posibilidades como complemento a los métodos diagnósticos ya existentes, contribuyendo al diagnóstico de insuficiencia cardiaca, y como predictores de la evolución de la enfermedad; por último la terapia utilizando el nesiritide, el BNP humano recombinante, parece ofrecer una prometedora terapéutica.

### **Bibliografía**

- Demus Simon de *et al.* Brain natriuretic peptide in the management of heart failure. *CHEST* 2004; 125:652-668.

- Mueller C *et al.* Use of B-Type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350:647-54
- Wang TJ *et al.* Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Engl J Med* 2004; 350:655-63.

**Yolanda Casillas**

Hospital General Universitario  
Gregorio Marañón

**1. DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO.** Prandin® 0,5 mg, comprimidos. Prandin® 1 mg, comprimidos. Prandin® 2 mg, comprimidos. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene respectivamente: 0,5 mg, 1 mg y 2 mg de repaglinida. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimidos. Los comprimidos de repaglinida son blancos (Prandin 0,5 mg Comprimidos), amarillos (Prandin 1 mg Comprimidos) o rojos (Prandin 2 mg Comprimidos), redondos, convexos y van marcados con el logotipo de Novo Nordisk (toro 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 solo no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia. **4.3. Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de Prandin. - Diabetes Tipo I (Diabetes Mellitus Insulino dependiente: DMID), péptido C negativo. - Cetoadicidosis diabética, con o sin coma. - Embarazo y lactancia (ver sección 4.6). - Niños menores de 12 años. - Trastornos graves de la función hepática. - Uso concomitante de gemfibrozil (ver sección 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **General.** Repaglinida sólo debe recetarse si continúa siendo difícil controlar el nivel de glucosa en sangre y permanecen los síntomas diabéticos a pesar de los intentos de control con dieta, ejercicio físico y reducción del peso. Repaglinida, al igual que otros secretagogos de insulina, es capaz de producir hipoglucemia. En muchos pacientes el efecto reductor de la glucosa de los hipoglucemiantes orales disminuye con el tiempo. Esto puede ser debido a una progresión de la gravedad de la diabetes o bien a una reducción de la respuesta al producto. Este fenómeno se conoce como fallo secundario para distinguirlo del fallo primario en el que el medicamento no es eficaz en un paciente cuando se administra por primera vez. Deben evaluarse el ajuste de la dosis y el seguimiento de una dieta y ejercicio antes de clasificar a un paciente como fallo secundario. Repaglinida actúa a través de una zona de unión distinta con una acción corta sobre las células β. El uso de repaglinida en caso de fallo secundario a secretagogos de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han realizado ensayos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina y carbohidatos. 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 antihipertensivos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), bloqueantes no 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 - 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<sub>max</sub> 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 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 tiazolidinona. **Trastornos gastrointestinales.** Poco frecuentes: Dolor abdominal y náuseas. Muy poco frecuentes: Diarrea, vómitos y estreñimiento. Se han manifestado trastornos gastrointestinales como dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y estreñimiento en ensayos clínicos. El número y la gravedad de tales síntomas no difiere de los efectos observados con otros secretagogos orales de insulina. **Trastornos del tejido subcutáneo y de la piel.** Poco frecuentes: Alergia. Pueden presentarse reacciones de hipersensibilidad cutánea como picor, erupciones cutáneas y urticaria. No hay razón para sospechar una sensibilización por reacción cruzada con sulfonilureas debido a la diferencia de la estructura química. **Trastornos visuales.** Muy poco frecuentes: Trastornos visuales. Los cambios de los niveles de glucosa en sangre pueden producir trastornos visuales transitorios, especialmente al principio del tratamiento. Tales trastornos se han observado sólo en muy pocos casos después de iniciarse el tratamiento con repaglinida. Estos casos no dieron lugar a suprimir el tratamiento con repaglinida en ensayos clínicos. **Trastornos hepáticos.** Muy poco frecuentes: Aumento de las enzimas hepáticas. En casos aislados, se ha manifestado un aumento de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con repaglinida. La mayor parte de los casos fueron leves y transitorios, y muy pocos pacientes suprimieron el tratamiento debido al aumento de enzimas hepáticas. En casos muy raros se ha observado disfunción hepática grave, sin embargo, otras circunstancias estuvieron presentes en estos casos y no se ha establecido una relación causal con repaglinida. **4.9. Sobredosis.** Repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg, cuatro veces al día, durante un periodo de 6 semanas. No se presentaron problemas de seguridad. Ya que en este estudio se evitó la hipoglucemia gracias a un aumento de la ingestión de carbohidatos, una sobredosis relativa puede producir una reducción exagerada del nivel de glucosa con el desarrollo de síntomas hipoglucémicos (mareos, sudor, temblores, cefaleas, etc.). Si se presentan estos síntomas, deberán tomarse las medidas adecuadas para corregir la hipoglucemia (hidratos de carbono orales). Los casos más graves de hipoglucemia con convulsiones, pérdida de consciencia o coma, deben tratarse con glucosa intravenosa. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Derivado del ácido carbamoilmetilbenzoico. (Código ATC: A 10B X02). Repaglinida es un nuevo secretagogo oral de acción corta. La repaglinida reduce inmediatamente el nivel de glucosa en sangre, estimulando la secreción de insulina del páncreas, un efecto que depende de la función de las células β de los islotes pancreáticos. La repaglinida cierra los canales potásicos ATP-dependientes de la membrana de las células β vía una proteína diana diferente de la de otros secretagogos. Esto despolariza las células β produciendo una apertura de los canales de calcio. El consiguiente aumento del flujo de calcio estimula la secreción de insulina de las células β. En los pacientes con diabetes Tipo 2, la respuesta insulínica a una comida apareció dentro de los 30 minutos después de tomar una dosis oral de repaglinida, produciendo un efecto hipoglucemiante durante toda la comida. El aumento del nivel de insulina no permaneció después de la comida. Los niveles plasmáticos de repaglinida disminuyeron rápidamente y se observaron bajas concentraciones plasmáticas del medicamento en pacientes con diabetes Tipo 2 a las 4 horas de la administración. Una reducción dosis-dependiente de la glucosa en sangre se demostró en pacientes con diabetes Tipo 2 al recibir dosis de 0,5 a 4 mg de repaglinida. Los resultados procedentes de estudios clínicos han indicado que la dosificación óptima de repaglinida se consigue en relación con las comidas principales (dosificación preprandial). Las dosis se toman generalmente en los 15 minutos previos a la comida, pero puede variarse desde inmediatamente antes de la comida hasta 30 minutos antes de la comida. **5.2. Propiedades farmacocinéticas.** Repaglinida se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, produciendo un aumento rápido de la concentración plasmática del medicamento. El pico plasmático se produce una hora después de la administración. Después de alcanzar el nivel máximo, la concentración plasmática disminuye rápidamente, eliminándose la repaglinida entre las 4-6 horas. La vida media de eliminación plasmática es de aproximadamente 1 hora. La farmacocinética de repaglinida está caracterizada por una biodisponibilidad absoluta media de un 63% (CV 11%), un bajo volumen de distribución, 30 L (consecuente con la distribución en el fluido intracelular) y una rápida eliminación de la sangre. En los ensayos clínicos se ha detectado una elevada variabilidad interindividual (60%) en las concentraciones de repaglinida en plasma. La variabilidad 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 (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 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), Difosfato de calcio, anhídrido, Almidón 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. **NUMERO(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): 25-32. 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 Vegh 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.**

Albany 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<sup>®</sup>

Repaglinida

Al ritmo de cada paciente

## Paciente con Diabetes Mellitus tipo 2

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

Secretagogos	
• Sulfonilureas	
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>

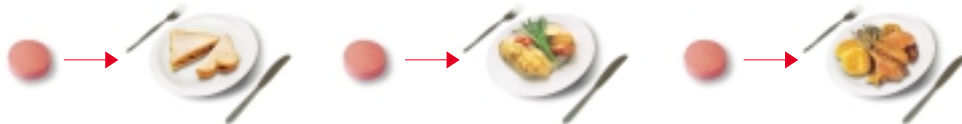
Repaglinida

## 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](http://dmtipo2.com)