

DIABETOLOGÍA AL DÍA

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

SUMARIO

Editorial

Asociación de la actividad física con la sensibilidad a insulina en niños

Excreción urinaria de 8-oxo-7,8 dehidro-2'deoxiguanosina como predictor del desarrollo de nefropatía diabética

Papel de la IGF-I en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2: ¿es posible su prevención?

Eventos cardiológicos en 735 pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a despistaje de enfermedad coronaria asintomática. Informe de los 5 años de seguimiento del Estudio de Milán en Aterosclerosis y Diabetes (MiSAD)

Comparación de los efectos de tres fármacos secretagogos de insulina sobre los niveles plasmáticos de insulina tras una comida estándar

La retirada de estatinas aumenta la tasa de episodios coronarios agudos en pacientes con síndromes coronarios agudos

Regulación de la producción y secreción de insulina



© De los textos: los autores, 2003

Coordinación editorial:

Jarpyo Editores

Antonio López Aguado, 4

28029 Madrid

e-mail: editorial@jarpyo.es

www.jarpyo.es

Diabetología al día está patrocinado por Laboratorios Menarini

Depósito Legal:

SVR: (en tramitación)

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 1 • Número 1 • Marzo 2003 • Páginas 1-12

Editorial

La obesidad es una enfermedad que ha alcanzado proporciones epidémicas, sobre todo en algunos países europeos, en EE.UU y en Australia. Coincidentemente con estas altas tasas de incidencia y prevalencia de la obesidad, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) está aumentando de forma inusitada de tal manera que para el año 2010 hay una previsión de 250 millones de diabéticos tipo 2 en el mundo.

En la terapéutica de la DM2 se han producido grandes novedades en los últimos años con la irrupción en el mercado de repaglinida, nateglinida, tiazolidindionas y fármacos antiobesidad que pueden mejorar el control de la enfermedad, como orlistat y sibutramina.

Por ello hoy en día el tratamiento de la DM2 se ha convertido en una estrategia donde los fármacos pueden utilizarse solos o en asociación con otros.

Un fármaco que el estudio UKPDS lo ha considerado útil como monoterapia en el tratamiento de la DM2 es la repaglinida. Por sus características farmacológicas y por su mecanismo de acción mejora la glucemia postprandial y contribuye al control glucémico y con ello reduce la incidencia de complicaciones macrovasculares en la DM2.

Se comentan en esta sección una serie de artículos de máxima actualidad en relación con el diagnóstico y tratamiento de la diabetes recogidos de las revistas más prestigiosas de la literatura en este campo. Espero que les sea de utilidad.

B. Moreno Esteban

*Servicio de Endocrinología
H.G.U. Gregorio Marañón
Madrid*

SUMARIO

- 1 *Editorial*
- 2 *Asociación de la actividad física con la sensibilidad a insulina en niños*
- 3 *Excreción urinaria de 8-oxo-7,8 dehidro-2'deoxiguanosina como predictor del desarrollo de nefropatía diabética*
- 4 *Papel de la IGF-I en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2: ¿es posible su prevención?*
- 5 *Eventos cardiológicos en 735 pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a despistaje de enfermedad coronaria asintomática. Informe de los 5 años de seguimiento del Estudio de Milán en Aterosclerosis y Diabetes (MiSAD)*
- 7 *Comparación de los efectos de tres fármacos secretagogos de insulina sobre los niveles plasmáticos de insulina tras una comida estándar*
- 9 *La retirada de estatinas aumenta la tasa de episodios coronarios agudos en pacientes con síndromes coronarios agudos*
- 10 *Regulación de la producción y secreción de insulina*

DIRECTORES

Basilio Moreno Esteban, Ana Isabel Jiménez Millán — *Médicos Endocrinólogos*

COMITÉ EDITORIAL

Manolo Gargallo Fernández, Juan José Gorgojo Martínez, Ana Zugasti Murillo, Jenny Rivera Valbuena, Emilia Cancer Minchot, Martín López de la Torre
Médicos Endocrinólogos

Asociación de la actividad física con la sensibilidad a insulina en niños

KH Smithz, DR Jacobs, CP Hong, J Steinberger, A Moran, AR Sianiko. Association of physical activity with insulin sensitivity in children. *Int Jour Obesity* 2002;26:1310-1316

Introducción

Se ha demostrado que la actividad física mejora la resistencia a la insulina así como otros factores de riesgo cardiovascular en adultos diabéticos y no diabéticos y en jóvenes obesos, pero no en niños no obesos y no diabéticos. Métodos: se utilizaron los datos de 357 niños no diabéticos (10-16 años) para examinar la asociación con actividad física. La sensibilidad a la insulina fue determinada por clamp euglicémico hiperinsulinémico y expresada como Mffm (utilización de glucosa/kg de masa libre de grasa/min).

Resultados

Se ajustaron las correlaciones según edad, sexo y estadio de Tanner. La actividad física se correlacionaba significativamente con los niveles de insulina en ayunas y la sensibilidad a insulina ($r = -0,12$, $P = 0,03$ y $r = 0,13$, $P = 0,001$ respectivamente), de forma más fuerte en niños con tensión arterial sistólica (TAS) por encima de la media ($r = -0,17$, $P = 0,03$, $r = 0,35$, $P = 0,0001$, respectivamente). Ajustes según índice de masa corporal, porcentaje de grasa, circunferencia de cintura o lípidos, no alteraron dichas observaciones.

Conclusiones

La actividad física se correlaciona con menores niveles de insulina en ayunas y una mayor sensibilidad a la insulina en la infancia. Estos resultados concuerdan con la hipótesis de que el incremento de la actividad física durante la juventud puede reducir la incidencia de diabetes tipo 2 en niños y adolescentes.

COMENTARIO

Es de sobra conocido el efecto beneficioso de la actividad física en cuanto a la mejoría de la resistencia insulínica presente en sujetos obesos y diabéticos tipo 2 fundamentalmente, así como por su influencia positiva sobre otros factores de riesgo cardiovascular como el perfil lipídico y la

tensión arterial. Estos estudios se han realizado fundamentalmente en sujetos adultos, y los pocos realizados en niños fueron sobre poblaciones obesas o diabéticas. En el presente estudio se analizó el efecto de la actividad física sobre la sensibilidad a la insulina en una población de 357 niños no obesos y no diabéticos. Se determinaron medidas antropométricas (peso, talla, pliegues -como predictores de masa grasa-, circunferencia de cintura, tensión arterial y determinación del estadio de Tanner. La valoración de la actividad física se realizó según la escala de Paffenbarguer (medida como kilocalorías gastadas por día) y los resultados se agruparon en cuartiles para su análisis posterior. Se realizó en estos sujetos un clamp euglicémico hiperinsulinémico en el que se define la sensibilidad a la insulina como la cantidad de glucosa requerida para mantener la euglucemia hasta el final del clamp (40 min), y se mide como mg de glucosa utilizada /kg masa libre de grasa/minuto (Mffm). En el análisis de las variables con respecto a los cuartiles de actividad física se utilizaron regresión lineal bivalente y test χ^2 . Ya que los cambios en la insulina podrían estar en la base del efecto de la actividad física sobre la tensión arterial, se planteó si podían existir diferencias en la asociación insulina-actividad física en función de la tensión arterial. Asimismo se estudió la posible interferencia en esta relación de otros factores.

Se calcularon los niveles medios de insulina para cada cuartil de actividad física y se estratificó por regresión lineal múltiple según TAS, porcentaje de grasa corporal y ajustados para la edad, etnia, sexo y estadio de Tanner.

Se observó una mayor actividad física en grupos de más edad mientras que la menor correspondía con grupos de niñas caucásicas.

La actividad física se correlaciona de forma inversa y significativa con la insulina en ayunas y de forma positiva con Mffm y la masa libre de grasa pero no con el porcentaje de grasa corporal, BMI, circunferencia de cintura, lípidos ni TA. La asociación entre actividad física y Mffm varía según la TA sistólica, pero no según el sexo, estadio de Tanner, BMI, HDL, triglicéridos o TA diastólica. La correlación entre actividad física, insulina en ayunas y sensibilidad a insulina fue significativa en niños con TAS o porcentaje de masa grasa por encima de la media. Sin embargo la correlación con la masa libre de grasa sólo se produce en sujetos con TAS y porcentaje de masa grasa por debajo de la media.

El análisis de resultados del estudio informa de que existe una asociación positiva entre la actividad física y la sensibilidad a la insulina en niños no obesos no diabéticos. Tal y como se esperaba, esta asociación era más fuerte en niños con TAS por encima de la media y posiblemente también para niños con un porcentaje de grasa corporal más alto.

La aplicación que de estos resultados se extrae es que la realización de ejercicio físico de forma regular en niños sanos puede aportar beneficios en cuanto al control de factores de riesgo cardiovascular tanto en la edad infantil como en la adulta.

Bibliografía

1. Eriksson KF, Lindgarde F. Prevention of type 2 (non-insulin-dependant) diabetes mellitus by diet and physical exercise. *Diabetologica* 1991;34:891-898.
2. Alpert BS, Wilmore JH. Physical activity and blood pressure in adolescents. *Pediatr Excer Sci* 1994;6:381-405
3. Hlemrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RS Jr. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *New Eng J Med* 1991;325:147-152.
4. Paffenbarger RF, Wing AI, Hyde RT. Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol.*1978;108:161-175.
5. Kawabe H, Murata K, Shibata H, Hirose H, Tsujioka M, Saito I, Saruta T. Participation in school sports clubs and related effects on cardiovascular risk factors in young males. *Hypertens Res* 2000;23:227-232.

Basilio Moreno Esteban
Servicio de Endocrinología
H. C. U. Gregorio Marañón
Madrid

Excreción urinaria de 8-oxo-7,8-dehidro-2'-deoxiguanosina como predictor del desarrollo de nefropatía diabética

Y. Hinokio, S.Suzuki, M.Hirai, C. Suzuki, M. Suzuki, T.Toyota. Urinary excretion of 8-oxo-7, 8-dihidro-2'-deoxiguanosina as a predictor of the development of diabetic nephropathy. *Diabetología* 2002;45:877-882.

Hipótesis

Se sabe que el incremento del estrés oxidativo en la diabetes contribuye a la progresión de la misma y de sus complicaciones. Se comunica una asociación significativa entre el contenido de 8-oxo-7, 8-dihidro-2'-deoxiguanosina (8-oxodG), producto del daño oxidativo del DNA en orina o leucocitos y la severidad de la retinopatía y la nefropatía.

Métodos

Se determinó el contenido urinario de 8-oxodG al inicio y se llevó a cabo un estudio longitudinal prospectivo para evaluar la progresión de nefropatía durante 5 años.

Resultados

Existía una progresión significativa de la nefropatía en pacientes con una mayor excreción de 8-oxodG. No existía relación entre el contenido de oxodG leucocitario y el desarrollo de nefropatía. El análisis de regresión multivariante sugiere que el 8-oxodG es el predictor más fuerte de nefropatía además de otros factores de riesgo conocidos.

Conclusión/Interpretación

Este estudio proporciona evidencia de que el incremento del estrés oxidativo tiene un rol primario en la patogénesis de la nefropatía diabética. Un incremento local del estrés oxidativo en el riñón podría explicar la relación entre el aumento de excreción de 8-oxodG y el desarrollo de nefropatía diabética. La determinación de 8-oxodG es un marcador clínico para predecir el desarrollo de nefropatía diabética.

COMENTARIO

El incremento del estrés oxidativo parece ser uno de los factores que contribuyen al inicio y progresión tanto de la nefro como de la retinopatía diabética. La hiperglucemia se relaciona con la formación de especies reactivas de oxígeno que participan en vías patogénicas del desarrollo y progresión de las complicaciones de la diabetes. El oxodG es un producto del daño oxidativo del DNA y constituye un marcador sensible de dicho daño *in vivo*. En estudios previos, se mostró una relación significativa entre los niveles de 8-oxodG urinario y leucocitario y la severidad de la nefro y la retinopatía. En el presente estudio, se determinaron los niveles de 8-oxodG en orina y leucocitos inicialmente (bajo, medio, alto) en 532 pacientes diabéticos no obesos y no fumadores, y se realizó un seguimiento, a lo largo de los siguientes

5 años, de la función renal (normal, microalbuminuria, macroalbuminuria), excluyéndose aquellos con nefropatía no diabética. Al cabo de dicho período y en función de la progresión de la función renal, los pacientes fueron clasificados en dos grupos, los que presentaron progresión de la enfermedad y los que no. Tras el análisis estadístico –regresión multivariante– constituían un factor de riesgo para el desarrollo de nefropatía diabética: duración de la diabetes, HbA1c, presión arterial, y niveles elevados en orina de 8-oxodG. Estos valores fueron mayores en el grupo de progresión de la enfermedad renal. Se apreció correlación entre el contenido de 8-oxo en orina y leucocitos, pero no existía asociación significativa entre los niveles de 8-oxo leucocitario y el desarrollo y/o progresión de nefropatía diabética. Ésta, sin embargo, sí se relacionaba con niveles elevados de 8-oxodG urinario y tras el análisis estadístico aparecían como el predictor más fuerte entre otros factores conocidos y valorados en el estudio como la presión arterial, HbA1c, duración de la diabetes...

El hecho de que la progresión de la nefropatía se asocie con los niveles urinarios y no leucocitarios de 8oxodG podría venir explicado porque el daño es producto de un incremento local del estrés oxidativo en el riñón diabético, proceso en el que tienen participación otros factores como la hipertensión arterial y la hiperglucemia.

Por lo tanto, la determinación de 8-oxodG constituye un parámetro de interés que en el futuro podría ser utilizado para determinar el riesgo de los pacientes diabéticos de desarrollar nefropatía diabética o informar sobre la futura progresión de la misma.

Bibliografía

1. Hinokio Y, Suzuki S, Hirai M, Chiba M, Hirai A, Toyota T. Oxidative DNA damage in diabetes mellitus: its association with diabetic complications. *Diabetologia* 42:995-998.
2. Dandona P, Thusu K, Cook S et al. Oxidative damage to DNA in diabetes mellitus. 1996. *Lancet* 347:444-445.
3. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. 1996. *Diabetes Care* 19:257-267.
4. Cooke MS, Evans MD, Herbert KE, Lunec J. Urinary 8-oxo-2'-deoxyguanosine-source, significance and supplements. 2000. *Free Radic Res* 32:381-397.

Ana Isabel Jiménez Millán
Unidad Obesidad
HGU Gregorio Marañón
Madrid

Papel de la IGF-I en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular en la diabetes mellitus tipo 2: ¿es posible su prevención?

JAMML Janssen and SWJ Lamberts. *European Journal of Endocrinology* 2002,146:467-477

Resumen

La incidencia de la enfermedad vascular periférica, cardíaca y cerebral en los diabéticos tipo 2 es aproximadamente del doble con respecto a la población sana. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como los niveles de colesterol y de lipoproteínas o la hipertensión, sólo explican de forma parcial la gran predisposición para el desarrollo de aterosclerosis y la elevada frecuencia de estos eventos. Los metaanálisis de estudios llevados a cabo en la población sana indican que el riesgo cardiovascular aumenta con niveles de glucemia superiores a 4,2 mmol/l. De estos resultados se deduce que un control estricto de los niveles glucémicos evitaría o retrasaría las complicaciones crónicas asociadas a la diabetes. Sin embargo, el UKPDS demostró que esta teoría no es del todo cierta.

En sujetos sanos los niveles de IGF-I alcanzan el valor máximo en la adolescencia con descenso progresivo a partir de esa edad. En los diabéticos tipo 2 se observa una disminución prematura de la actividad de IGF-I y se ha demostrado que existe una asociación entre un peor control glucémico y niveles bajos de IGF-I. Estudios realizados en individuos sanos ponen de manifiesto una peor evolución de las enfermedades cardiovasculares si los niveles de IGF-I son bajos. Además, se ha constatado en modelos experimentales de cardiopatía que IGF-I inhibe la apoptosis miocárdica y mejora la función cardíaca.

Si estas teorías son ciertas, el tratamiento asociado con IGF-I e insulina en diabéticos tipo 2 mejorará el control metabólico, disminuyendo también la incidencia y la prevalencia de enfermedades cardiovasculares. Son necesarios ensayos clínicos que demuestren la eficacia del tratamiento a largo plazo con IGF-I para prevenir, retrasar o disminuir este tipo de patología.

Actualmente la prevalencia de diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares está en aumento a pesar del tratamiento intensivo con insulina. Se trata de patologías con una elevada mortalidad asociada y que conllevan un importante gasto económico. En los diabéticos tipo 2 se observa un prematuro y progresivo descenso de los niveles de IGF-I, secundario en parte al descenso de GH, disminuyendo por tanto sus efectos protectores y regeneradores en el sistema cardiovascular. Además IGF-I aumenta la sensibilidad a la insulina, mejorando el control glucémico, y disminuye los niveles de colesterol total, LDL y triglicéridos. Pero no sólo actúa a nivel de los factores de riesgo sino que también estimula la síntesis de ácido nítrico, la angiogénesis y las vías antiapoptóticas. Así, la terapia "sustitutiva" con IGF-I recombinante en pacientes diabéticos asociada a la insulina podría mejorar el control glucémico y la evolución de la enfermedad cardiovascular.

En los estudios llevados a cabo hasta ahora con IGF-I se han detectado numerosos efectos secundarios (artralgias, mialgias, cefalea, atrapamiento nervioso, etc.), probablemente debido al uso de la forma libre de IGF-I en grandes dosis. Recientemente se han empleado complejos de IGF-I/IGFBP3 e insulina como terapia combinada en diabéticos tipo 2, constatándose una rápida disminución en los niveles de glucemia y mejoría en la resistencia insulínica sin efectos secundarios destacables. Pero es difícil interpretar estos resultados como respuesta al empleo de complejos de 140 kDa que no atraviesan el endotelio capilar con limitación, por tanto, en su acción hipoglucemiante.

Todavía es desconocida la eficacia a largo plazo de este tratamiento, su efecto real en la prevención y evolución de la enfermedad cardiovascular y la indicación en pacientes con retinopatía proliferativa.

Bibliografía

1. Laakso M. Cardiovascular disease in type 2 diabetes: challenge for treatment and prevention. *Journal of Internal Medicine* 2001; 249:225-235.
2. Hayden JM, Reaven PD. Cardiovascular disease in diabetes mellitus type 2: a potential role for novel cardiovascular risk factors. *Current Opinion in Lipidology* 2000; 11:519-528.

3. Sowers JR, Epstein M, Frolich ED. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease. *Hypertension* 2001; 37:1053-1059.
4. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, Brown JB. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001;24:1614-1619.
5. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, Ferrara A, Liu JY, Sidney S et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103: 2668-2673.
6. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *British Medical Journal* 2000; 321:405-412.
7. Tan K, Baxter RC. Serum insulin-like growth factor-I levels in adult diabetic patients: the effect of age. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1986; 63:651-655.

Ana Zugasti Murillo

Servicio de Endocrinología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Madrid

Eventos cardiológicos en 735 pacientes diabéticos tipo 2 sometidos a despistaje de enfermedad coronaria asintomática. Informe de los 5 años de seguimiento del Estudio de Milán en Aterosclerosis y Diabetes (MiSAD)

Faglia E, Favales F, Calia P, Paleari F, et al. *Diabetes Care*. 2002; 25:2032-2036.

Objetivo

Informar de los eventos cardiológicos en pacientes no ingresados diabéticos tipo 2 estudiados para enfermedad coronaria asintomática y seguidos durante 5 años.

Diseño del estudio y métodos

Durante 1993, a 925 sujetos con edades comprendidas entre 40-65 años se les realizó una prueba de esfuerzo (PE). Si era anormal, se les sometía a una ergometría con talio. De los 925 pacientes, 735 fueron seguidos durante 5 años y se registraron los eventos cardiológicos que presentaron.

Resultados

Al comienzo del estudio, 638 de los 735 pacientes seguidos tenían PE normal, 45 tenían PE anormal con ergometría tras talio normal, y 52 tenían PE anormal y ergometría tras talio anormal. Los 52 pacientes con PE y ergometría con talio anormal fueron sometidos a seguimiento cardiológico y diabetológico; los pacientes con sólo PE anormal tuvieron únicamente seguimiento diabetológico. Durante el seguimiento se presentaron 42 eventos cardiológicos: 1 infarto miocardio (IM) fatal. 20 IM no fatales y 10 casos de angina en los 639 pacientes con PE normal; 1 IM fatal en los 45 pacientes con ergometría tras talio normal; y 1 IM fatal y 9 casos de angina en los 52 sujetos con ergometría tras talio anormal. En estos 52 pacientes todos los eventos cardiológicos fueron significativamente más frecuentes ($\chi^2 = 21,4$, $P < 0,0001$) pero el índice entre eventos cardiológicos mayores (muerte cardiológica e IM) y menores (angina) fue significativamente menor ($P = 0,0002$). La ergometría tras talio anormal (*hazard ratio* 5,47; $P < 0,001$; 95% IC 2,3 – 12,29) la duración de la diabetes (1,06: $P = 0,021$; 1,008-1,106) y la presencia de retinopatía diabética (2,371; $P = 0,0036$; 1,059-5,307) fueron predictores independientes de la aparición de eventos cardiológicos en el análisis multivariante.

Conclusiones

El bajo índice de eventos cardiológicos mayores y menores en el grupo con ergometría tras talio anormal puede sugerir, aunque no le prueba, que el programa de despistaje, junto a un adecuado seguimiento, fue efectivo en la reducción de eventos cardiológicos mayores.

COMENTARIO

La enfermedad isquémica coronaria aparece en las tres cuartas partes de los diabéticos y mata a la mitad de ellos. Hasta la fecha no se ha podido demostrar que el control estricto de la glucemia puede prevenir el desarrollo de estas complicaciones. Los grandes estudios prospectivos en diabetes tipo 1 (DCCT) y en tipo 2

(UKPDS) no mostraban diferencias en la aparición de eventos cardiovasculares entre los grupos de tratamiento glucémico intensivo y convencional. Por lo tanto, en el momento actual, además del control de los factores de riesgo coronario comunes a la población general, no existe ninguna medida específica de la diabetes para la prevención de estas complicaciones tan letales. La actitud clínica debe centrarse en su detección y tratamiento una vez que ya se han presentado.

En este contexto el trabajo de Faglia y colaboradores se plantea un doble objetivo. Por un lado identificar posibles elementos predictivos del desarrollo de estas complicaciones antes de que aparezcan y, fundamentalmente, establecer un instrumento para detectar las complicaciones cardiológicas del diabético en situación preclínica. De alguna manera se trataría de conseguir una herramienta similar a la determinación de microalbuminuria o el estudio del fondo de ojo en la identificación precoz de lesiones microangiopáticas.

Dentro de los resultados globales del trabajo puede sorprender la baja incidencia global de eventos cardiológicos, los autores la justifican al tratarse de una muestra seleccionada en base a su bajo perfil de riesgo: edad no superior a 65 años, función renal normal, sin macroangiopatía diabética conocida, sin retinopatía proliferativa. De la misma forma ciertos factores de riesgo coronario como el colesterol HDL, los triglicéridos o la hipertensión presentaban un control óptimo. Esto explica el que no se encontrara correlación entre estos parámetros y la aparición de eventos mayores o menores. Sólo se encontró relación con la duración de la diabetes, como es propio de cualquier complicación diabetológica, y con la presencia de retinopatía, como ya ha sido previamente descrito en el Framingham Heart Study. La ausencia de relación con la existencia de albuminuria, conocido marcador de morbimortalidad cardiovascular, se puede explicar en base al bajo perfil de riesgo de la muestra (sólo 10 del total de pacientes presentaban macroalbuminuria). Tampoco se encontró relación con los valores de HbA1c, corroborando los hallazgos previamente comentados de otros estudios.

Si bien los valores de glucemia globalmente considerados, como quedan reflejados en las cifras de HbA1c, no han demostrado estar relacionados con la aparición de complicaciones macrovasculares y tampoco lo hacen en este estudio, los

resultados del estudio DECODE muestran que los valores de glucemia postprandial son un predictor de mortalidad cardiovascular. Hubiera por tanto resultado de interés que los autores del trabajo hubieran incluido, dentro del estudio de los posibles factores predictivos de la aparición de eventos cardiológicos, los valores de glucemia postprandial al objeto de confirmar la relación observada en otros estudios.

En cuanto a la utilidad de un sistema de detección de cardiopatía preclínica en el diabético, la conclusión final del estudio, basándose en la reducción proporcional de eventos mayores en el grupo con ergometría tras talio anormal, apunta a la utilidad de esta medida en la prevención de mortalidad. Sin embargo, como los mismos autores reconocen, no parece factible que se pueden proponer este estudio gammagráfico como elemento de despistaje universal a todos los diabéticos debido a su coste, por lo que postulan la realización de una PE que identificaría a pacientes tributarios de un mayor seguimiento cardiológico. Teniendo en cuenta la gravedad y prevalencia de estas complicaciones, el incluir este despistaje en las guías de asistencia diabetológica sería una propuesta razonable. Sin embargo, incluso la práctica rutinaria de una PE, como la realizada en este trabajo, dejaría sin identificar a un elevado número de sujetos asintomáticos que van a presentar complicaciones isquémicas en los siguientes 5 años (el 4,8 % en el grupo con PE normal). Seguimos, por tanto, estando lejos de disponer de un método aplicable de forma generalizada a la vez que sensible para detectar estas complicaciones.

Junto a estos esfuerzos en la búsqueda de mejores medios de detección, tenemos que encontrar medidas específicas de prevención. En este sentido, el estudio prospectivo Navigator, realizado con Nateglinida y Valsartan, nos podrá informar si la intervención preferente sobre glucemia postprandial, mediante secretagogos de acción rápida tipo Repaglinida o Nateglinida, es un medio eficaz para reducir el riesgo de mortalidad cardiovascular encontrado en el citado estudio DECODE.

Manuel Ángel Gargallo Fernández

Unidad de Endocrinología y Nutrición
Hospital Virgen de la Torre
Madrid

Comparación de los efectos de tres fármacos secretagogos de insulina sobre los niveles plasmáticos de insulina tras una comida estándar

Cozma LS, Luzio SD, Dunseath DJ, Langendorg KW. Comparison of the effects of three insulinotropic drugs on plasma insulin levels after a standard meal. *Diabetes Care*. Aug 2002;25(8):1271-1276

Resumen

Cozma *et al.* comparan los efectos de repaglinida, glipicida y glibenclamida sobre la secreción insulínica y la glucemia postprandial tras una ingesta estándar de 500 kcal. Con este objetivo se realiza un ensayo clínico cruzado, doble ciego, randomizado, en el que participan un total de 12 pacientes diabéticos tipo 2 en fase precoz de su diabetes (con HbA1C ~ 6,196) y 12 sujetos control no diabéticos. Se les administra a cada uno durante el ensayo un placebo, 2 mg de repaglinida, 5mg de glipicida y 5 mg de glibenclamida de forma aleatoria, seguida la administración de cada sustancia de una comida simple estándar de 500 kcal (55% de hidratos de carbono, 30% de grasa, 15% de proteínas) y de períodos de lavado de 7-12 días entre las 4 visitas del estudio.

Los tres fármacos resultaron ser igualmente efectivos sobre la secreción total de insulina prandial. Sin embargo se observaron claras diferencias en la secreción postprandial temprana con repaglinida y glipicida, incrementando en ~ 61 y 34 %, respectivamente la secreción insulínica en los no diabéticos frente al placebo, y en ~ 37 y 47 %, respectivamente, en los diabéticos. La diferencia entre glipicida y glibenclamida adquiere significación en ambos grupos de sujetos, mientras que repaglinida resultó más efectiva que glibenclamida únicamente en el grupo de sujetos sanos no diabéticos. Los tres fármacos fueron efectivos en la disminución del nivel total de glucemia en población diabética y no la diabética, pese a que en sujetos no diabéticos, la repaglinida resultó ser significativamente mejor que la glibenclamida. Ésta diferencia desaparece en pacientes diabéticos, probablemente como resultado del incremento de la prevalencia de resistencia a la insulina en este grupo.

En conclusión, tanto repaglinida como glipticida, no así glibenclamida, incrementan la primera fase precoz de secreción de insulina en sujetos no diabéticos y en diabéticos con función preservada de células beta, tras una comida estándar.

COMENTARIO

La hiperglucemia postprandial se genera por combinación de un deterioro de la secreción pancreática de insulina, falta de supresión de la producción hepática de glucosa, y reducción de la utilización periférica de ésta. En sujetos normales tiene un patrón característico bifásico, con una fase precoz en los primeros 10 minutos tras la ingesta seguida de una fase sostenida más tardía, paralelas ambas a la absorción intestinal de glucosa. En los diabéticos tipo 2 hay una pérdida de la primera fase precoz, y una fase tardía más retrasada y prolongada. La pérdida de esta primera fase es causa de intolerancia a la glucosa en sujetos no diabéticos, y contribuye a la acentuación de la hiperglucemia por ausencia de supresión precoz de glucagón tras la ingesta, lo cual a su vez mantiene la producción hepática de glucosa. La restauración en diabéticos tipo 2 de la fase temprana usando análogos de insulina de acción corta mejora la tolerancia a la glucosa por reducción de la producción endógena de la misma.

Confirmado en este estudio que cualquiera de estos tres fármacos, tanto repaglinida como glipticida o glibenclamida, son potentes secretagogos de insulina, se observan diferencias entre ellos en cuanto a sus efectos, algunas de éstas condicionadas por las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de cada uno de ellos. Diferentes estudios recientes muestran cómo fármacos de la familia de la meteglinida, como la repaglinida o la nateglinida, actúan incrementando la secreción postprandial precoz de insulina (~ a los 30 min) y disminuyen el pico de glucemia tras la ingesta. Estos efectos han sido menos estudiados para las sulfonilureas, entre de las cuales, sin embargo, como se observa en este estudio, la glipticida (sulfonilurea de 2ª generación) tiene un efecto similar a la repaglinida. La glipticida produce un aumento de la secreción precoz de insulina postprandial tanto en diabéticos como en no diabéticos, ligeramente más tardío que la anterior, en posible relación con diferencias farmacocinéticas entre ambas, puesto que la repaglinida se absorbe más rápidamente a nivel intestinal, con un pico máximo plasmático más

precoz (~30–50 min). Junto a estas diferencias farmacocinéticas, la mayor estimulación de la liberación de insulina observada tanto *in vitro* como *in vivo* con repaglinida, tiene también una base farmacodinámica en una inhibición más potente por ésta de los canales pancreáticos de ATP-potasiodependientes (KATP).

En cuanto a la glibenclamida, resultó no ser significativamente mejor que el placebo en la secreción precoz de insulina, a diferencia de repaglinida y glipticida, debido a un retraso de su efecto que predomina en fase tardía (~120–240 min). Los tres fármacos fueron efectivos en la disminución de la glucemia postprandial frente al placebo, aunque este efecto fue de menor magnitud en el grupo de los diabéticos tipo 2. También en este grupo se atenúan las diferencias entre glibenclamida y repaglinida en cuanto a la disminución total de la glucemia postprandial, probablemente debido a la intervención de otros factores patogénicos como la resistencia insulínica.

Es incierta la significación clínica del grado de disminución de la concentración plasmática de glucosa tras una ingesta normal mostrada en este estudio. De cualquier modo debería tenerse presente, en cuanto a su relevancia como marcador de exposición a hiperglucemia aguda y las repercusiones nocivas de esto sobre el endotelio. Tanto la hiperglucemia mantenida como las elevaciones puntuales de glucosa en plasma intervienen en el daño y disfunción endotelial. Recientes estudios prospectivos han tratado de valorar independientemente los efectos de la hiperglucemia en ayunas y postprandialmente; parece que esta última podría tener una correlación más fuerte con los niveles de HbA1c y una mayor importancia en la predicción del riesgo cardiovascular. Resulta fundamental en este momento insistir e investigar sobre esto, dado que la enfermedad cardiovascular es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en los diabéticos tipo 2.

Bibliografía

1. DeFronzo RA. Lilly lecture 1987: the triumvirate: beta-cell, muscle, liver: a collusion responsible for NIDDM. 1988; *Diabetes* 37: 667-687.
2. Polonsky KS, Sturis J, Bell GI: seminars in Medicine of the Bteh Israel Hospital, Boston: non-insulin-dependent diabetes mellitus: a genetically programmed failure of the beta cell to compensate for insulin resistance. 1996; *N Engl J Med* 334:777-783.

3. Davies MJ, Rayman G, Grenfell A, Gray IP, Day JL, Hales CN. Loss of the first phase insulin response to intravenous glucose in subjects with persistent impaired glucose tolerance. 1994; *Diabet Med* 11: 432-436.
4. Bruttomesso D, Pianta A, Mari A, Valerio A, Marescotti MC, Avogaro A, Tiengo A, Del Prado S. Restoration of the early rise in plasma insulin levels improves the glucose tolerance of type 2 diabetic patients. 1999; *Diabetes* 48: 99-105.
5. Hanefeld M, Bouter KP, Dickinson S, Guitard C. Rapid and short-acting mealtime insulin secretion with nateglinide controls both prandial and mean glycemia. 2000; *Diabetes Care* 23: 202-207.
6. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, Brand CL et al. Stimulation of insulin release by repaglinida and glibenclamida involves both common and distinct processes. 1998; *Diabetes* 47: 345-351.
7. Hu S, Wang S, Fanelli B, Bell PA, Dunning BE, Geisse S, Schmitz R, Boettcher BR. Pancreatic beta-cell KPTA channel activity and membrane- binding studies with nateglinide: a comparison with sulfonylureas and repaglinide. 2000; *J Pharmacol Exp Ther* 293:444-452.

Paloma Bacarizo Aparicio
Servicio Endocrinología.
HGU Gregorio Marañón.

La retirada de estatinas aumenta la tasa de episodios coronarios agudos en pacientes con síndromes coronarios agudos

Heeschen C, Hamm W, Laufs U *et al.* *Circulation*. 2002;105:1446-1452.

Introducción

Los inhibidores de la HMG CoA reductasa disminuyen la incidencia de episodios isquémicos cardíacos en pacientes con cardiopatía isquémica estable. La retirada del tratamiento crónico con estatinas, durante los episodios coronarios agudos, puede producir un deterioro de la función vascular independientemente de los efectos hipolipemiantes, lo cual aumentaría la tasa de episodios cardíacos.

Métodos y resultados

Se han investigado los efectos de las estatinas sobre la tasa de episodios cardíacos en 1.616 pacientes del estudio Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) que sufrían cardiopatía isquémica y que presentaron dolor torácico en las 24 horas previas. Se registraron muertes e infartos no mortales en los siguientes 30 días. No había diferencias en cuanto a las características clínicas basales de los 1.249 pacientes que no tomaban estatinas, los 379 que seguían un tratamiento crónico con estatinas y los 86 que lo interrumpieron tras la hospitalización. El tratamiento con estatinas se asoció con una menor tasa de episodios cardíacos en los siguientes 30 días respecto a los pacientes no tratados. Cuando se retiraba el tratamiento tras el ingreso, se producía un aumento del riesgo en comparación con los pacientes que seguían recibiendo estatinas y con tendencia a ser mayor que el de los que nunca recibieron estatinas. Dicho aumento se relacionaba, independientemente de las cifras de colesterol, con un incremento en la tasa de episodios durante la primera semana tras la aparición de los síntomas. En un modelo multivariante, la elevación de troponina, las alteraciones del ST y la continuación de la terapia con estatinas, fueron los únicos predictores del desenlace clínico de los pacientes.

Conclusiones

El tratamiento previo con estatinas en pacientes con síndromes coronarios agudos va asociado a un mejor resultado clínico. Sin embargo la interrupción del mismo tras la aparición de los síntomas anula totalmente dicho efecto beneficioso.

COMENTARIO

Es ampliamente conocido el papel cardioprotector de las estatinas frente a eventos cardiovasculares, lo que ha hecho de este grupo farmacológico una de las armas más importantes en cuanto a prevención primaria y secundaria de accidentes isquémicos cardíacos. El mecanismo por el que ejercen su efecto es la inhibición de la acción de la HMGCoA reductasa y tienen por ello un efecto hipolipemiente. Sin embargo, los descensos de LDL que se consiguen con su empleo no justifican totalmente los efectos beneficiosos que aportan. El efecto cardioprotector podría estar explicado porque las estatinas aumentan la liberación endotelial de NO que, además de tener un importante efecto vasodilatador, modifica las respuestas inflamatorias, la agregación plaque-

taria y la proliferación de células musculares lisas a nivel endotelial. Además de ello, las estatinas están implicadas en el control de otros factores como la endotelina, el activador tisular del plasminógeno y la producción de radicales libres a través de la inhibición de los productos intermedios isoprenoides de la vía del colesterol (actividad Rho).

La retirada del tratamiento con estatinas conlleva un marcado fenómeno de rebote con una disminución de la biodisponibilidad de ON, de manera que el efecto cardioprotector queda revertido, sugiriéndose en algunos estudios un empeoramiento significativo con respecto a la situación previa al tratamiento.

En el presente estudio se pretende evaluar el efecto de la retirada de estatinas durante los 30 días posteriores a un evento isquémico cardíaco en cuanto a tasa de infarto e índice de fallecimiento comparando tres grupos: los que continuaron tratamiento con estatinas, los que nunca lo habían tenido y aquellos a los que se les retiró durante el ingreso. La población objeto de análisis la constituyeron 1.616 pacientes que participaron en el estudio PRISM (Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management). De ellos, 1.151 no tenían tratamiento previo con estatinas, 369 sí lo tenían y en 86 el tratamiento fue suspendido durante el ingreso.

Se observó que en el grupo tratado con estatinas, la incidencia de muerte e infarto no mortal al cabo de los 30 días de seguimiento era significativamente menor que en el resto de los grupos. También el empleo de técnicas de revascularización fue menor en este grupo. Todas las estatinas mostraron un efecto protector similar tras 6 meses de tratamiento. Sin embargo, en el grupo en el que el tratamiento fue suspendido, el índice de fallecimientos e infartos no mortales aumentó de forma significativa con respecto a los que seguían tratamiento previo y no lo abandonaron, encontrándose incluso una tendencia mayor que en el grupo que nunca siguió tratamiento con estatinas, aunque esta diferencia no fue significativa estadísticamente.

El inicio de tratamiento durante el ingreso mostraba una tendencia protectora frente a los dos eventos considerados (muerte e infarto no mortal) aunque no de forma significativa. El efecto protector aparece claramente a partir de los 14 días de tratamiento. Finalmente, en el análisis multivariante,

la retirada de estatinas resultó ser el único factor predictor independiente en cuanto al tratamiento médico de muerte y/o infarto.

Por último hay que destacar que ya a las 72 horas de suspender el tratamiento con estatinas, desaparece el efecto cardioprotector, cuando los niveles de colesterol aún no se han modificado.

Los resultados de este estudio inciden nuevamente en la importancia de la terapia con estatinas en cuanto a prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares y apoyan la teoría de un efecto beneficioso independiente de la disminución de los niveles de colesterol. Una vez sentada la indicación del tratamiento con estatinas, parece fundamental el mantenimiento del mismo para que el efecto cardioprotector se mantenga.

Bibliografía

1. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S et al. Statins as a newly recognized type of inmunomodulator. *Nat Med* 2000;6:1399-1402.
2. Laufs U, Endres M, Custodis F et al. Suppression of endothelial nitric oxide production after withdrawal of statin treatment is mediated by negative feedback regulation of Rho GTPase gene transcription. *Circulation* 2000; 102:3104-3110.
3. PRISM investigators. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina: Platelet Receptor Inhibition in ischemic syndrome management. *N Eng J Med* 1998; 338: 1498-1505.
4. Laufs U, La Fta V, Plutzky J et al. Up-regulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG-CoA reductase inhibitors. *Circulation* 1998;97:1129-1135.
5. Rosenson RS, Tangney CC. Antiatherothrombotic properties of statins: implications for cardiovascular event reduction. *JAMA* 1998;279:1643-1650.

Ana Isabel Jiménez Millán
HGU Gregorio Marañón
Madrid

Regulación de la producción y secreción de insulina

Alarcón C, Wicksteed B, Rhodes CJ. *Av Diabetol* 2002; 18: 168-174.

La homeostasis normal de la glucosa depende de la regulación coordinada entre la producción y la secre-

ción de insulina. Ésta es almacenada en la célula B pancreática hasta que un estímulo apropiado desencadena su liberación. Lógicamente, se necesita un estímulo paralelo de la síntesis de proinsulina para replecionar los depósitos intracelulares de insulina. Entre todos los secretagogos de insulina la glucosa es, fisiológicamente, el más relevante para la secreción de insulina y la biosíntesis de proinsulina. Esta última, en circunstancias normales, es producida por el estímulo de la glucosa a nivel traslacional. Parece ser que el lugar de acción son las regiones no traducidas 5' y 3' de la molécula de ARNm de la preproinsulina. En relación a esto, se ha demostrado que la traslación de moléculas de ARNm de la preproinsulina con ausencia de estas regiones (una o ambas) se encuentra dramáticamente disminuida. Hay indicios de cooperación entre estas regiones 5' y 3' probablemente por su interacción con otros factores con acción trans. Sin embargo, este mecanismo de estímulo de la biosíntesis de proinsulina por la glucosa es poco conocido. El metabolismo de la glucosa es necesario para estimular la síntesis de proinsulina. En la célula b, la glucosa sufre la glucólisis en el citosol y después la fosforilación oxidativa en la mitocondria. Señales secundarias originadas en la mitocondria son necesarias para regular la síntesis de proinsulina. El ATP se requiere para la traslación proteica en general pero no es una señal específica para la biosíntesis de proinsulina inducida por la glucosa. Actualmente, son el succinato y/o el succinil-CoA los máximos candidatos originados en la mitocondria para ser la señal específica que regule esta biosíntesis de la proinsulina inducida por la glucosa. Si son el succinato, el succinil-CoA u otras señales en cascada los factores trans necesarios para estimular la traslación del ARNm de la preproinsulina, está por demostrar.

COMENTARIO

En definitiva, la glucosa estimula la secreción insulínica por la célula b pero además es de vital importancia para la síntesis de proinsulina mediante su metabolismo en la mitocondria donde se generan sustancias que parecen tener la clave en la regulación de dicha síntesis como son el succinato y/o el succinil-CoA.

Bibliografía

1. MacDonald MJ. Glucose enters mitochondrial metabolism via both carboxylation and decarboxylation of pyruvate in pancreatic islets. *Metabolism* 1993; 42: 1229-1231.
2. Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, Basit M, Daniels MB, Turley SD, McGarry JD. The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. *J Clin Invest* 1997; 100: 398-403.
3. Alarcón C, Wicksteed B, Prentki M, Corkey BE, Rhodes CJ. Succinate is a preferential metabolic stimulus-coupling signal for glucose-induced proinsulin biosynthesis translation. *Diabetes* 2002; 51: 2496-2504.

Alfonso Morales Guerrero

Servicio de Endocrinología y Nutrición.

H.M.C. Gómez Ulla

Madrid

DENOMINACIÓN DEL MEDICAMENTO. Prandin 0.5 mg, comprimidos. Prandin 1 mg, comprimidos. Prandin 2 mg, comprimidos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene respectivamente: 0.5 mg, 1 mg y 2 mg de repaglinida. **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 y convexos y van marcado con el logotipo de Novo Nordisk (toro Apis). **DATOS CLÍNICOS.** Indicaciones terapéuticas. Repaglinida está indicada en pacientes con diabetes Tipo 2 (diabetes mellitus no insulino dependiente (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. **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 período inicial eficaz (es decir fallo secundario). En pacientes diabéticos Tipo 2 controlados normalmente mediante dieta, que sufren una falta transitoria de control, puede resultar suficiente administrar repaglinida en períodos cortos. Repaglinida debe tomarse antes de las comidas principales (es decir, preprandialmente). **Dosis inicial.** La dosis deberá ser determinada por el médico según las necesidades del paciente. La dosis inicial recomendada es de 0,5 mg. Deben pasar una o dos semanas entre las fases de ajuste de dosis (determinadas por la respuesta de la glucosa en sangre). Si los pacientes han recibido otro hipoglucemiante oral, la dosis inicial recomendada es de 1 mg. **Mantenimiento.** La dosis individual máxima recomendada es de 4 mg tomada con las comidas principales. La dosis máxima total diaria no debe exceder de 16 mg. **Grupos específicos de pacientes.** Repaglinida se excreta principalmente por la bilis y por lo tanto, la excreción no está afectada por trastornos renales. 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 sólo no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia. **Contraindicaciones** • Hipersensibilidad conocida a repaglinida o a cualquiera de los excipientes de Prandin. • Diabetes Tipo 1 (Diabetes Mellitus Insulino dependiente: DMID), péptido C negativo. • Cetoacidosis diabética, con o sin coma. • Embarazo y lactancia (ver sección 4.6). • Niños menores de 12 años • Trastornos graves de la función hepática. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** General. Repaglinida sólo debe recetarse si continúa siendo difícil controlar el nivel de glucosa en sangre y permanecen los síntomas diabéticos a pesar de los intentos de control con dieta, ejercicio físico y reducción del peso. Repaglinida, al igual que otros secretagogos de insulina, es capaz de producir hipoglucemia. En muchos pacientes el efecto reductor de la glucosa de los hipoglucemiantes orales disminuye con el tiempo. Esto puede ser debido a una progresión de la diabetes o bien a una reducción de la respuesta al producto. Este fenómeno se conoce como fallo secundario para distinguirlo del fallo primario en el que el medicamento no es eficaz en un paciente cuando se administra por primera vez. Deben evaluarse el ajuste de la dosis y el seguimiento de una dieta y ejercicio antes de clasificar a un paciente como fallo secundario. Repaglinida actúa a través de una zona de unión distinta con una acción corta sobre las células β . El uso de repaglinida en caso de fallo secundario a secretagogos de insulina no se ha investigado en ensayos clínicos. No se han realizado ensayos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina y acarbosa. No se han realizado ensayos de terapia combinada con insulina o tiazolidenonas. 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. **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 el efecto hipoglucemiante de repaglinida: otros medicamentos antidiabéticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), β -bloqueantes no selectivos, inhibidores-(ECA) enzima angiotensina-convertasa, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), octreotida, alcohol y esteroides anabolizantes. **Las siguientes sustancias pueden reducir el efecto hipoglucemiante de repaglinida:** anticonceptivos orales, tiazidas, corticosteroides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos. Los β -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas hipoglucémicos. El alcohol puede intensificar y prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida. Cuando los pacientes que reciben repaglinida toman o dejan de tomar estos medicamentos, deben ser observados atentamente por si experimentan cambios en el control glucémico. 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. La coadministración de otros compuestos metabolizados por CYP3A4, tales como cimetidina, nifedipina y estrógeno, no alteró significativamente la absorción y disposición 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 media Cmax 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. 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 (AUC) un 15% y Cmax un 16%. Los datos indican que la disposición farmacocinética de repaglinida no se altera cuando se coadministran los medicamentos mencionados. Sin embargo, la coadministración de claritromicina, un inhibidor del mecanismo de CYP3A4, con repaglinida puede aumentar la exposición y potenciar el efecto reductor de glucosa en sangre de repaglinida. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la coadministración de 250 mg de claritromicina aumentó la repaglinida (AUC) un 40% y Cmax un 67% y aumentó el incremento medio AUC de insulina en suero un 51% y la concentración máxima un 61%. No está claro el mecanismo exacto de esta interacción. Cuando se utiliza repaglinida junto con otros medicamentos que se secretan principalmente por la bilis igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial. **Embarazo y lactancia.** No hay estudios de repaglinida en mujeres embarazadas o en período de lactancia. Por lo tanto, no se puede evaluar la seguridad de repaglinida en mujeres embarazadas. Hasta la fecha, se ha visto que repaglinida no es teratogénica en estudios en animales. Se observó embriotoxicidad, desarrollo anormal de miembros en fetos y recién nacidos en ratas expuestas a dosis elevadas en el último período del embarazo y durante la lactancia. Se detecta repaglinida en la leche de animales experimentales. Por este motivo, debe evitarse la toma de repaglinida durante el embarazo y no debe utilizarse en mujeres en período de lactancia. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Se debe informar a los pacientes que toman precauciones para evitar hipoglucemias mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes cuya percepción de los síntomas de aviso de hipoglucemia es escasa o inexistente o que tienen frecuentes episodios de hipoglucemia. En estas circunstancias debe evaluarse la conveniencia de conducir. **Reacciones adversas** 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 tiazolidenona. **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, erupiones 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. **Sobredosis.** Repaglinida se administró con un aumento semanal de dosis de 4 a 20 mg, cuatro veces al día, durante un período de 6 semanas. No se presentaron problemas de seguridad. Ya que en este estudio se evitó la hipoglucemia gracias a un aumento de la ingestión de calorías, una sobredosis relativa puede producir 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. **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Propiedades farmacodinámicas. Grupo farmacoterapéutico: Derivado del ácido carbamilmetilbenzoico. (Código ATC: A 10B X02). Repaglinida es un nuevo secretagogos 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. **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 (t1/2), que se duplicaron en comparación con sujetos con función renal normal. La repaglinida está altamente ligada a las proteínas plasmáticas de los seres humanos (superior a un 98%). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de repaglinida, cuando ésta se administró 0, 15 o 30 minutos antes de una comida o en ayunas. La repaglinida se metaboliza casi totalmente y no se ha identificado ningún metabolito con efecto hipoglucemiante clínicamente relevante. La repaglinida y sus metabolitos se excretan principalmente por medio de la bilis. Una pequeña fracción (inferior a un 8%) de la dosis administrada aparece en orina, preliminarmente como metabolitos. Menos de un 1% del medicamento precursor se recupera en heces. **Datos preclínicos sobre seguridad.** Los datos preclínicos no revelaron un riesgo específico para los seres humanos basados en estudios convencionales de seguridad farmacológica, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad y potencial carcinogénico. **DATOS FARMACÉUTICOS.** Lista de excipientes. Celulosa microcristalina (E460). Difenilato de calcio, anhídrido. Almidón de maíz. Amberlita (poliacrilato potásico). Povidona (polivinilo). Glicerol 85%. Estearato de magnesio. Meglumina. Poloxamer. Óxido de hierro, rojo (E172). **Incompatibilidades.** No aplicable. **Período de validez.** 5 años. **Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el envase original y mantener el estase bien cerrado para preservarlo de la humedad. **Naturaleza y contenido del recipiente.** El envase de los comprimidos es un frasco (polietileno de alta densidad blanco) con un tapón con rosca blanco (polipropileno), y contiene 100 ó 500 comprimidos, respectivamente. El blister (aluminio/aluminio) contiene 30, 90, 120 ó 360 comprimidos, respectivamente. Posible comercialización solamente de algunos tamaños de envases. **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/1/00/162/013-018. **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN O DE LA RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** 29 Enero 2001. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** 10-09-2002. **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. Culy C.R. and Jarvis B. Drugs 2001; 61 (11): 1625-1662. 2. Guijo J. et al. Endocrinol Nutr 2002; 49 (7): 217-221. 3. Schumacher S. et al. Eur J Clin Pharmacol 2001; 57 (2): 147-152. 4. Van Gaal L.F. et al. Diabetes Research and Clinical Practice 2001; 53: 141-148.



LABORATORIOS MENARINI, S.A.

Alfons XII 587
Tel. 93 462 88 00 Fax 93 462 88 20
e-mail: info@menarini.es - www.menarini.es
E-08918 Badalona (Barcelona)

PRANDIN®
Repaglinida

Al ritmo de cada paciente

www.dmtipo2.com

Aportando un tratamiento que se adapta
a las necesidades de cada paciente

**CON
FLEXIBILIDAD**

Prandin®: 1 toma antes de cada comida principal ⁽¹⁾



A diferencia de las sulfonilureas, con **Prandin®** el paciente puede variar el horario de una comida sin que aumente el riesgo de hipoglucemia ^{(1)*}

* Si se omite una comida, debe omitirse la toma de Prandin®

Aportando un tratamiento seguro

Prandin® reduce 6 veces los episodios de hipoglucemias frente a sulfonilureas ⁽²⁾

Prandin® se puede administrar en pacientes con insuficiencia renal grave ⁽³⁾

Aportando un tratamiento eficaz

Prandin® reduce significativamente:

- la glucemia postprandial **-112 mg/dl** ⁽⁴⁾
- la HbA_{1c} **-2,1% Hb** ⁽⁴⁾
- la glucemia basal **-70,9 mg/dl** ⁽⁴⁾

 **PRANDIN®**
Repaglinida
Al ritmo de cada paciente



Posología

Tratamiento nuevo	Sustitución de sulfonilureas	Asociación con metformina
-------------------	------------------------------	---------------------------

Un comprimido 0,5mg	Un comprimido 1mg	Un comprimido 1mg
------------------------	----------------------	----------------------

Antes de cada comida

Inicio de tratamiento

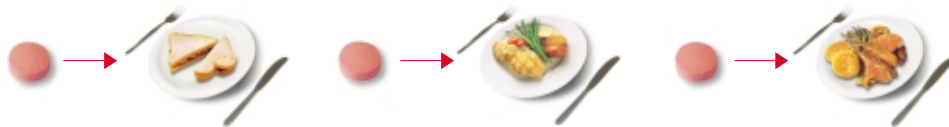
Continuación hasta el control glucémico

Incrementar las dosis hasta un máximo de

4 mg por toma

16 mg por día

Dosificación preprandial



0,5 mg / 90 comp. / 19,95 €

1 mg / 90 comp. / 20,68 €

2 mg / 90 comp. / 21,56 €

PRANDIN[®]
Repaglinida

Al ritmo de cada paciente
www.dmtipo2.com