

Empleo de la repaglinida en diabéticos tipo 2 mal controlados con sulfonilureas: un estudio observacional sobre 327 pacientes

J. GUIJO LINARES y M. PARRAMÓN PONZ, en nombre del Grupo de Estudio de Repaglinida

USE OF REPAGLINIDE IN TYPE 2 DIABETICS WITH INSUFFICIENT BLOOD GLUCOSE CONTROL WITH SULFONYLUREAS: OBSERVATIONAL STUDY IN 327 PATIENTS

Objetivo. Estudiar la efectividad (medida por la variación de la HbA_{1c}) y seguridad (medida por la frecuencia e intensidad de las hipoglucemias) de la repaglinida en diabéticos tipo 2 insuficientemente controlados con dosis medias de sulfonilureas.

Pacientes y métodos. 327 diabéticos tipo 2, que venían tomando dos comprimidos al día de una sulfonilurea y cuya HbA_{1c} era $\geq 7,5\%$, cambiaron su tratamiento por la toma de 2 mg de repaglinida, tres veces al día, antes de cada una de las principales comidas. Se determinó la HbA_{1c}, la glucemia en ayunas, el peso y la talla en el momento de la inclusión en el estudio y al cabo de uno y 4 meses con el nuevo tratamiento.

Resultados. Los valores iniciales de HbA_{1c} eran de $8,37 \pm 1,02\%$ y descendieron a $7,44 \pm 1,03\%$ a los 4 meses de tratamiento con repaglinida. Igualmente, la glucemia en ayunas bajó desde 190 ± 48 mg/dl en la visita basal hasta 153 ± 38 mg/dl a los 4 meses. Ambos resultados son estadísticamente significativos ($p < 0,000001$).

El número de pacientes que sufrían hipoglucemias pasó del 33,6% en los 3 meses anteriores al inicio del tratamiento con repaglinida al 7,5% al final del estudio ($p < 0,000001$), al tiempo que el número de episodios de hipoglucemia bajó de 138 a 23 por mes de tratamiento ($p < 0,000001$).

El peso de los pacientes no se modificó a lo largo del estudio, pese a la mejora del control glucémico.

Conclusión. La sustitución de las sulfonilureas por repaglinida podría ser útil en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con un control insuficiente ya que mejora significativamente el control glucémico, disminuye el número de hipoglucemias y no produce aumento de peso.

Objective. To test the effectiveness (measured as changes in HbA_{1c} concentration) and safety (frequency and severity of hypoglycemic episodes) of repaglinide in type 2 diabetics insufficiently controlled with medium doses of sulfonylureas.

Patients and methods. Three hundred twenty-seven patients with type 2 diabetes who were undergoing treatment with 2 tablets daily of sulfonylurea and who had HbA_{1c} levels of $\geq 7.5\%$ were switched to treatment with repaglinide (2 mg) before each of the three main meals. HbA_{1c}, fasting blood glucose, weight and height were measured before and 1 and 4 months after switching to repaglinide.

Results. HbA_{1c} levels decreased from initial values of $8.37 \pm 1.02\%$ to $7.44 \pm 1.03\%$ after 4 months' repaglinide treatment. Fasting blood glucose decreased from a baseline value of 190 ± 48 mg/dl to 153 ± 38 mg/dl at 4 months. Both results were statistically significant ($p < 0.000001$). The number of patients with hypoglycemia decreased from 33.6% in the 3 months preceding the start of repaglinide therapy to 7.5% at the end of the study ($p < 0.000001$). The monthly number of hypoglycemic episodes also decreased from 138 to 23 ($p < 0.000001$). The patients' body weight remained unchanged throughout the study, despite better glycaemic control.

Conclusion. Switching patients from sulfonylureas to repaglinide might be useful in type 2 diabetics with poor glycaemic control since this treatment significantly improves glycaemic control, reduces the number of hypoglycemic episodes and does not increase body weight.

Key words: Type 2 diabetes. Sulfonylureas. Repaglinide. Hypoglycemic episodes.

Aproximadamente el 50% de los diabéticos tipo 2 existentes en España están tratados mediante antidiabéticos orales, en su mayoría sulfonilureas (SU)¹.

Debido a la historia natural progresiva de la diabetes tipo 2², la mayoría de los pacientes tratados con SU requieren, con el paso del tiempo, un aumento de la dosis de estos fármacos, hasta alcanzar un máximo que, en general, se sitúa en la administración de tres comprimidos al día de una SU de segunda generación (p. ej., 5 mg de glibenclamida, tres veces al día).

Pese a ser ésta la dosis máxima habitualmente aconsejada, es una experiencia común que el aumento de la dosis de dos a tres comprimidos por día sólo consigue resultados adecuados en un reducido porcentaje de pacientes.

Por otra parte, la aplicación de dosis máximas de SU trae consi-

Correspondencia: Dr. J. Guijo Linares.
Novo Nordisk Pharma S.A. (Asesor médico).
Caleruega, 102. 28033 Madrid.
Correo electrónico: jguli@novonordisk.com

Manuscrito recibido el 22-10-2001; aceptado para su publicación el 18-3-2002.

Palabras clave: Diabetes tipo 2. Sulfonilureas. Repaglinida. Hipoglucemias.

TABLA 1. Datos demográficos y clínicos (n = 327)

Edad	60,5 ± 9,2 años
Sexo (% varones)	33,6
IMC	28,7 ± 4,4 kg/m ²
Tiempo de evolución de la diabetes	7,1 ± 5,8 años
Tiempo con sulfonilureas	7,1 ± 5,8 años
Tratamiento previo	
Glibenclamida	58%
Glipicida	12%
Glicacida	20%
Glimepirida	7%
Glipentida	1,5%
Clorpropamida	0,4%
Gliquidona	0,6%

TABLA 2. Criterios de inclusión y exclusión en el estudio

Criterios de inclusión
Diabetes tipo 2
Edad > 35 y < 75 años
Tratamiento previo con SU (glibenclamida > 10 mg/día o glimepiride > 4 mg/día o dosis equivalentes de otras sulfonilureas)
HbA _{1c} ≥ 7,5%
Criterios de exclusión
Diabetes inestable o descompensada
Complicaciones vasculares avanzadas
Enfermedad hepática o concomitantes graves
Gestación

go un aumento del riesgo de hipoglucemias que han sido consideradas como un problema significativo por el recientemente publicado Consenso Europeo para la Diabetes Tipo 2³. Por ello, es importante buscar fármacos alternativos cuya acción sea similar, pero con menor potencial para producir hipoglucemias.

En este sentido, la repaglinida (NovoNorm®, Novo Nordisk Pharma S.A.) podría ser un fármaco de elección, ya que presenta una baja frecuencia de hipoglucemias como consecuencia de la rápida absorción y eliminación⁴, con la consecuente ausencia de hiperinsulinemia entre las comidas⁵.

Dados estos antecedentes, podría resultar beneficioso para personas con diabetes tratadas con dosis submáximas de SU (p. ej., 10 mg/día de glibenclamida) y que no alcancen el control suficiente, al ser transferidas a este fármaco, potencialmente más seguro, también en dosis media, en lugar de subir la dosificación de la sulfonilurea hasta el máximo posible. Para constatar el posible beneficio terapéutico se diseñó este estudio observacional con el propósito de comprobar la efectividad (medida por la variación de la HbA_{1c}) y la seguridad (medida por la frecuencia e intensidad de las hipoglucemias) de la repaglinida en este tipo de pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Un total de 107 especialistas, cuya lista se incluye al final del artículo, participaron en el estudio, aportando un total de 327 pacientes, cuyos datos demográficos y clínicos aparecen en la tabla 1. Los criterios de inclusión/exclusión apa-

recen reflejados en la tabla 2.

La recogida de datos basales consistió en los valores de HbA_{1c}, glucemia en ayunas, el peso y la talla (calculándose el IMC), además de anotarse el número de hipoglucemias que refería haber tenido el paciente en los últimos 3 meses de tratamiento. Las determinaciones de glucemia y HbA_{1c} se realizaron por las técnicas habituales de cada uno de los centros participantes.

Todos los sujetos venían siendo tratados con una sulfonilurea (tabla 1), en dosis de dos comprimidos por día, excepto para la glimepirida cuya dosis era de 4 mg/día.

Los pacientes que cambiaron su tratamiento por la toma de 2 mg de repaglinida, antes de las tres principales comidas del día, mantenían este tratamiento durante un mes, al cabo del cual, a juicio del investigador, podían aumentar la dosis a 4 mg antes de las tres principales comidas. En este momento se recogían las determinaciones y anotaciones de la visita basal.

En el cuarto mes de tratamiento, se recogían nuevamente los datos de HbA_{1c}, glucemia en ayunas, e IMC, anotándose también el número y grado de las hipoglucemias referidas por el paciente, dando por terminado el estudio.

El análisis estadístico de las variables del estudio se realizó mediante el test de la t de Student para valores emparejados para la comparación entre la HbA_{1c}, glucemia y peso basales y finales. El número y grado de las hipoglucemias se analizó mediante la prueba de la χ^2 .

El grado de hipoglucemia se consideró de acuerdo con las siguientes definiciones:

- Leve: no requiere tratamiento.
- Moderada: requiere ingesta adicional de alimentos.
- Grave: necesita el concurso de otra persona para resolverse, es causa de hospitalización o pérdida de conciencia.

Ninguna de las hipoglucemias fue comprobada bioquímicamente, anotándose tan sólo la referencia subjetiva del paciente.

RESULTADOS

Control de la glucemia

La evolución de la HbA_{1c} a lo largo del estudio aparece reflejada en la figura 1. La cifra inicial de 8,37 ± 1,02% descendió hasta 7,81 ± 0,99% en el primer mes y a 7,44 ± 1,03 en la última visita (p < 0,000001).

El descenso de la glucemia en ayunas fue igualmente significativo (p < 0,000001) con valores de 190 ± 48, 166 ± 39 y 135 ± 38 mg/dl, respectivamente, para la glucemia inicial, al mes y a los 4 meses del estudio (fig. 2).

Como consecuencia de estos descensos, la frecuencia relativa de pacientes, de acuerdo con los grados de riesgo del Consenso Europeo para la diabetes tipo 2, pasó de un 11,9% de pacientes con hemoglobinas inferiores al umbral de riesgo microvascular (7,5%) hasta un 58,7% al final del estudio ($\chi^2 = 130,6$; p < 0,000001). En la figura 3 aparece detallada esta distribución.

Hipoglucemias

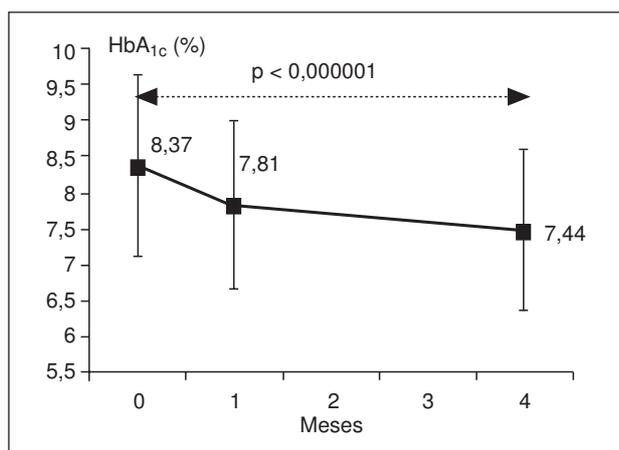


Fig. 1. Evolución de la hemoglobina glucosilada a lo largo del estudio (n = 237; significación estadística entre la cifra basal y la final).

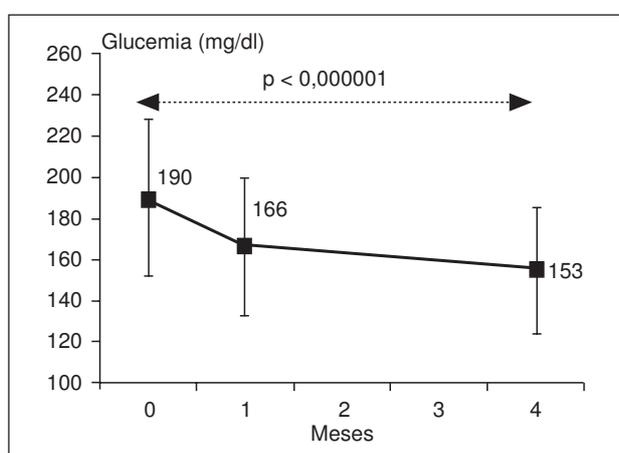


Fig. 2. Evolución de la glucemia en ayunas a lo largo del estudio (n = 327; significación estadística entre la cifra basal y la final).

Se recogió el número de pacientes que habían experimentado alguna hipoglucemia en los últimos 3 meses y se clasificaron los episodios en tres categorías según las definiciones antes anotadas (fig. 4).

A la entrada en el estudio, 110 pacientes (33,6% del total) habían experimentado alguna hipoglucemia (en 6 de ellos clasificada como grave, 41 con hipoglucemia moderada y 63 con leves) con un total de 414 episodios. Durante el primer mes de tratamiento con repaglinida, solamente 17 pacientes (5,19%) experimentaron hipoglucemias (29 episodios, leves o moderados, ninguno grave) y en los 3 meses restantes, el número de pacientes con hipoglucemias fue de 24 (7,33%; 69 episodios leves o moderados). Estas cifras corresponden a una tasa mensual de hipoglucemia de 138, 29 y 23 en el período previo, al mes y a los 4 meses del estudio.

El número de pacientes que experimentaron hipoglucemias durante el tratamiento con repaglinida fue significativamente inferior al encontrado de forma

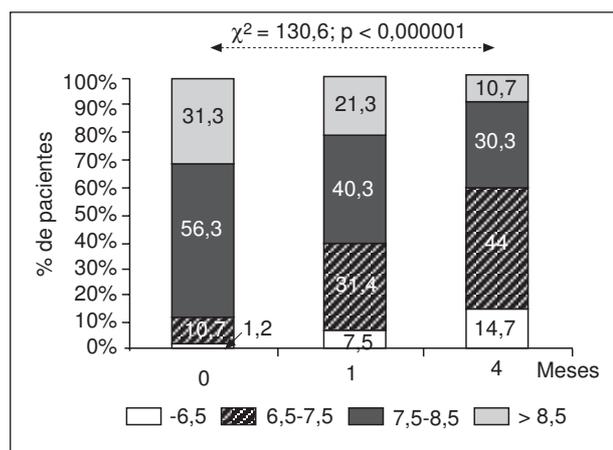


Fig. 3. Distribución de la situación de control glucémico de los pacientes, en las tres visitas del estudio, de acuerdo con los niveles de riesgo indicados por el Consenso Europeo.

previa ($\chi^2 = 67,8; p < 0,000001$). Otro tanto sucedió con el número de episodios ($\chi^2 = 59,9; p < 0,000001$).

Evolución del peso

El peso de los pacientes no cambió significativamente a lo largo del estudio ($76 \pm 11,5$, $75,5 \pm 11,3$, $75 \pm 11,5$ kg, a 0, 1 y 4 meses, respectivamente) (sin significación estadística entre los valores iniciales y finales).

Dosis de repaglinida

Solamente 57 pacientes (17,4% del total) requirió un aumento de la dosis hasta 4 mg tres veces al día.

DISCUSIÓN

En diversos estudios epidemiológicos se sugiere desde hace años^{6,7} la importancia de conseguir un control de la glucemia adecuado en diabéticos tipo 2, y ha quedado plenamente ratificada por estudios prospectivos a largo plazo, como los de Kumamoto⁸ o el UKPDS⁹, que han probado sin lugar a dudas la relación entre los valores de HbA_{1c} y la presentación de complicaciones microvasculares. Los autores de estos mismos dos últimos estudios han realizado posteriormente un análisis epidemiológico de sus datos, que apunta de forma consistente la existencia de una relación similar con las complicaciones macrovasculares^{10,11}.

El modo en que puede conseguirse un buen control no está, en cambio, tan bien establecido, si bien se indica que para la consecución de ese buen control debería limitarse la presentación de hipoglucemias y la posible disminución de la calidad de vida de los pacientes hasta un punto inaceptable³. La búsqueda de fármacos que cumplan ambas premisas hace necesario el diseño de estudios tanto de eficacia y efectividad como de seguridad de los nuevos diabéticos orales.

El presente estudio pretendía investigar la efectivi-

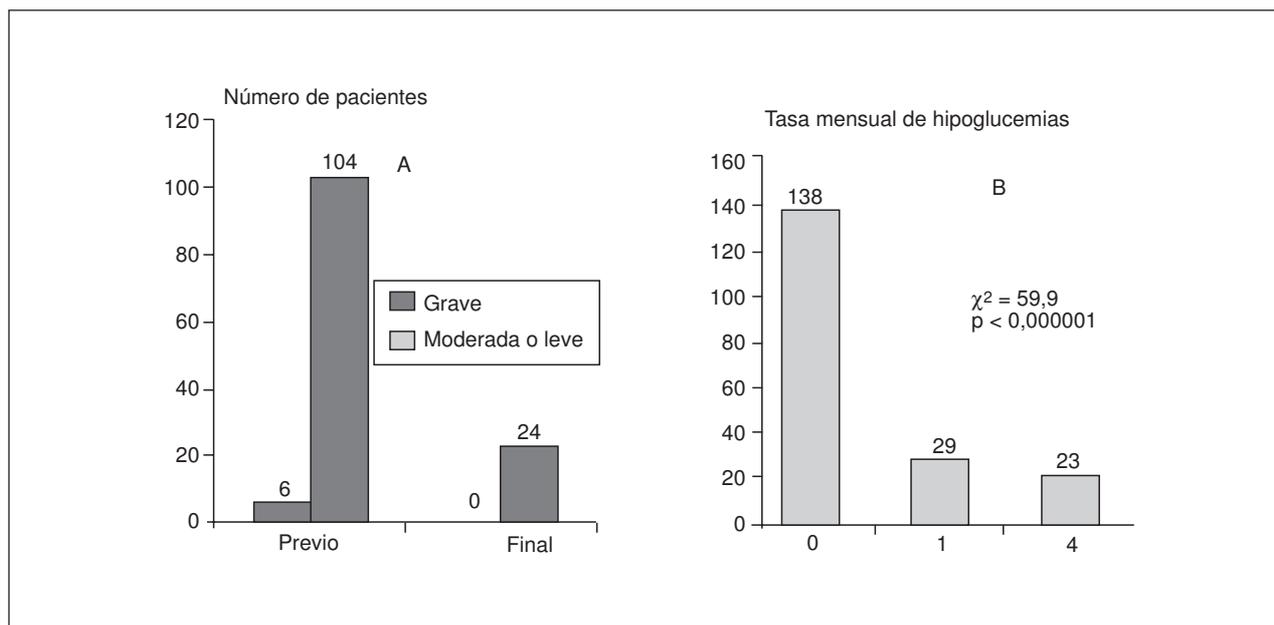


Fig. 4. Pacientes que presentaron hipoglucemias graves y leves o moderadas en los períodos previo y final del estudio (A) y tasa mensual de hipoglucemias recogida en cada visita (B).

dad y la seguridad de la repaglinida en el tratamiento de diabéticos tipo 2 que no consiguieran un control suficiente con sulfonilureas, en condiciones habituales de uso clínico, dada la gran diferencia que puede existir entre esta situación y la obligada por un estudio retrospectivo de intervención¹² en el que la muestra utilizada está sometida a criterios de inclusión-exclusión mucho más estrictos.

En nuestro estudio, en cambio, las características de los pacientes corresponden a las usualmente encontradas en cualquier consulta, tanto por las sulfonilureas que venían empleando¹ como por el tiempo en tratamiento o el de evolución de su diabetes.

En el aspecto de la efectividad de la repaglinida, el control glucémico global medido por la HbA_{1c} y la glucemia plasmática obtienen una mejoría significativa, similar a la previamente descrita por Landgraf et al¹³, quienes estudiaron un grupo de 1.127 diabéticos tipo 2 transferidos a repaglinida de sulfonilureas, hallando un descenso de la HbA_{1c} media del 1,5% y de 50 mg/dl en la glucemia plasmática en ayunas.

Por lo que se refiere a la seguridad del fármaco, resulta llamativo el elevado porcentaje de pacientes que presentaron hipoglucemias cuando eran tratados con sulfonilureas. El 33,6% que hemos encontrado significa más del doble de la frecuencia hallada en el UKPDS⁹. La explicación de este exceso de hipoglucemias radica seguramente en la propia índole de nuestro estudio, en el que el empleo de la repaglinida respondía al juicio de los investigadores quienes tendieron a considerarla indicada en pacientes con hipoglucemias frecuentes, debido a la repercusión que

esta situación tiene sobre la calidad de vida de los mismos.

El uso de la repaglinida en sustitución de las sulfonilureas origina, de cualquier modo, una notable disminución de los episodios de hipoglucemia, probablemente debida a la farmacocinética de la repaglinida (rápida absorción y eliminación) que previene la presentación de hiperinsulinemia en los próximos interprandiales⁴.

Podría parecer que la ausencia de un grupo control, en el que se hubieran empleado las sulfonilureas en dosis más altas, presta alguna debilidad a los resultados de nuestro estudio. Sin embargo, precisamente por tratarse de sujetos que experimentaban hipoglucemias con gran frecuencia, los clínicos a cargo de los pacientes no consideraron oportuna esa posibilidad. Las diferencias encontradas respecto al período previo son de tal índole que permiten considerar la repaglinida como una buena alternativa para el tratamiento de diabéticos tipo 2 en esta situación, antes de pasar a la terapia combinada con varios fármacos orales o a la insulino terapia.

El hecho de que la terapia con repaglinida no modificara el peso de los pacientes podría considerarse como una ventaja adicional de este tipo de tratamiento, puesto que la ganancia de peso ha demostrado ser un hecho habitual con sulfonilureas⁹ y los pacientes de nuestro estudio ya presentaban un IMC medio relativamente elevado antes de comenzar el nuevo tratamiento. Una mayor elevación de este parámetro significaría seguramente un aumento del riesgo de enfermedad vascular¹⁴.

En conclusión, la repaglinida podría ser un fármaco

útil en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con sulfonilureas pero con un control inadecuado o un inaceptable número de hipoglucemias, ya que mejora el control glucémico global, no produce cambios significativos del peso y disminuye notablemente el número y la gravedad de las hipoglucemias.

Sería sin duda conveniente comprobar, mediante estudios a más largo plazo, la posible capacidad de la repaglinida para prevenir o retrasar las complicaciones vasculares de la diabetes, además de comprobar con ello los resultados encontrados en el presente trabajo.

PARTICIPANTES EN EL ESTUDIO, POR ORDEN ALFABÉTICO:

J. Acha Pérez, J. Albarrán Deogracias, R. Albero Gamboa, I. Albert Gamboa, N. Alonso Sánchez, J.A. Álvarez Barreiros, P. Álvarez Vega, L. Arribas, C. Ayala Ortega, E. Ballestar Mar, J. Bayort Fernández, C. Benito, P. Benito López, L. Bokser Fresler, M.A. Bueno Cascón, J.M. Cabezas Agrícola, D. Cepero García, A. Cinca, L.A. Cuéllar Olmedo, M. Chávez Aguilar, P. Checa Zornoza, S. Choliz Polo, M.D. Del Olmo García, J.R. Domínguez Escribano, V. Estopiñán García, M.J. Failde, A. Famades Enric, M. Fernández Vega, M.D. García de Lucas, C. García Díaz, García Puertas, D. Godoy Rocati, T. González, A. González Jiménez, E. González Sarmiento, A. Gonzalo, C. Hernández Herrero, A. Hernández López, A. Hernández Martínez, F. Illán Gómez, F. Izarra Larrea, L. Jimena Fernández, J.L. Jiménez Huelva, B. León, C. Lobón, J.A. Lobón Hernández, A. López Alba, M. López de la Torre Casares, J. López Ruiz del Portal, F. Losada, J.A. Lucena García, V. Luna López, L. Lloveres, P. Manzano, J. Martí Colomer, M. Martín Escalante, C. Martín Pérez, P. Martínez Morado, Mayos, T. Mengotti Peñalver, P. Mezquita Raya, M. Monreal Villanueva, M. Muñoz Vicente, T. Muros de Fuentes, A. Nubiola Calonge, M.J. Osorio Robles, M. Paja Fano, R. Palomares Ortega, I. Pato Castell, J. Pechuán Asensio, S. Penes Rodrigo, J. Peñafiel Martínez, G. Piedrola Maroto, E. Pizarro, M. Porra, J. Poza Herrero, J.L. Prada Pardal, M.I. Prat, O. Rajmil Marquensón, M. Rivas Fernández, L. Rivera, M. Rodríguez del Palacio, J. Roig, E. Roldán Mayorga, E. Romero Bobillo, M.A. Saavedra Blanco, M.J. Salas Romero, A. Salido Sánchez, J.L. Sampedro Villasanz, H. Sánchez Huelva, M. Santos Reyero, A. Sanz Valtierra, A. Sanz-París, A. Serrallara Pla, J. Soriano Palao, S. Tenes Rodrigo, J.J. Todolí, P. Trincado Aznar, C. Uriel Latorre, J.L. Velasco Carretero, V. Villabona, R. Villar Vicente, C. Vinzia Uriach, A. Yoldi Arrieta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oliveira Fuster G, Soriguer Escofet F, Aguilar Diosdado M, Esteva de Antonio I, Tinahones Madueño F, Carral Sanlaureano F. Tratamiento y seguimiento de las personas con diabetes: actitudes en atención primaria y especializada. *Avances en diabetes* 1999;15:47-54.
2. UKPDS Group. UK prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995;44:1249-58.
3. European Diabetes Policy Group 1999. A desktop Guide to type 2 diabetes mellitus. *Diab Med* 1999;16:716-30.
4. Hartop V, Huang WCh, Strange P. Repaglinide pharmacokinetics in healthy young adults and elderly persons. *Clin Ther* 1999; 21:702-10.
5. Owens DR, Ismail I, Luzio SD, Bayer T. Increased prandial insulin secretion after administration of a single preprandial oral dose of repaglinide in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:518-23.
6. Klein R. Hyperglycemia and microvascular and macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:258-68.
7. Gall MA, Borch-Johnsen K, Hougaard P, Nielsen FS, Parving HH. Albuminuria and poor glycemic control predict mortality in NIDDM. *Diabetes* 1995;44:1303-9.
8. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in japanese patients with non-insulindependent diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin pract* 1995;28:103-17.
9. UKPDS Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes: UKDPS 33. *Lancet* 1998;352:837-53.
10. Wake N, Hisashige A, Katayama T, Kishikawa H, Ohkubo Y, Sakai M, et al. Cost-effectiveness of intensive insulin therapy for type 2 diabetes: a 10 year follow-up of the Kumamoto Study. *Diabetes Res Clin Pract* 2000;48:201-10.
11. UKPDS Group. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412-9.
12. Black N, Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312:1215-8.
13. Landgraf R, Frank M, Bauer C, Leyck Dieken M. Prandial Glucose Regulation with repaglinide: its clinical and lifestyle impact in a large cohort of patients with type 2 diabetes. *Intern J Obes* 2000;24:S38-44.
14. Krempf M, Farnier M. Obesity and cardiovascular risk. *Ann Endocrinol (Paris)* 2001;62:S23-9.

1. Oliveira Fuster G, Soriguer Escofet F, Aguilar Diosdado M, Esteva de Antonio I, Tinahones Madueño F, Carral Sanlaureano F. Tratamiento y seguimiento de las personas con diabetes: actitudes en atención primaria y especializada. *Avances en dia-*