



DIABETES Y RAMADÁN

GUÍAS PRÁCTICAS

SIE
7
DIAS
MÉDICOS
Suplemento
n.º 759

M. Fernández-Miró / A. Goday Arnó



 **Mayo**
EDICIONES

Edita:



©2008 M. Fernández-Miró y A. Goday Arnó

©Fotografía portada:

©2008 EDICIONES MAYO, S.A.

Aribau, 185-187 / 08021 Barcelona

Segre, 29 / 28002 Madrid

ISBN:

Preimpresión: M4 Autoedición Asociados, S.L.

Depósito legal: B-

Impresión:

Impreso en España-*Printed in Spain*

Reservados todos los derechos. No se puede reproducir ninguna parte de esta publicación, ni almacenarla en cualquier sistema recuperable, ni transmitirla por ningún medio electrónico, mecánico, fotocopiado, en discos, ni de cualquier otra forma de transmisión de información, sin la previa autorización por escrito del titular del *copyright*.

El empleo de los nombres registrados, marcas registradas, etc., en esta publicación, no significa –incluso en ausencia de una declaración explícita– que tales nombres están exentos de las leyes y reglamentos protectores pertinentes y que por tanto pueden emplearse libremente.

Responsabilidad de productos: el editor no puede garantizar los datos sobre la posología y aplicaciones de los medicamentos indicados en este libro. En cada uno de los casos, el usuario tiene que comprobar su precisión consultando otra literatura médica.

www.edicionesmayo.es

GUÍAS PRÁCTICAS

SIEVE
DIAS
MÉDICOS

**TRATAMIENTO
DE LA DIABETES
MELLITUS TIPO 2
DURANTE EL RAMADÁN**

Mercè Fernández-Miró
y Alberto Goday Arnó

*Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario del Mar. Barcelona*

Índice

■ Introducción	1
■ Epidemiología de la diabetes mellitus en diferentes etnias	2
■ Efecto de la occidentalización del estilo de vida en la prevalencia de diabetes.....	3
■ Prevalencia de diabetes en inmigrantes en España.....	4
■ El Ramadán.....	5
■ Cambios metabólicos durante el ayuno.....	7
■ Cambios en la dieta y el peso durante el Ramadán	8
■ Efectos del ayuno en los parámetros metabólicos en personas con diabetes.....	9
■ Riesgo del ayuno en pacientes diabéticos	9
■ Manejo de la diabetes mellitus tipo 2 durante el Ramadán.....	12
■ Conclusiones	16
■ Agradecimiento	18
■ Bibliografía	18

Introducción

En el tratamiento de las personas con diabetes es fundamental adaptar los esquemas terapéuticos a las características de cada paciente, como la edad, las enfermedades asociadas y las complicaciones de la enfermedad. Esta individualización del tratamiento debe incluir también los estilos de vida y los condicionantes socioculturales y religiosos, como la celebración del Ramadán.

Los diabéticos de religión musulmana están en teoría exentos de llevar a cabo el Ramadán, pero en la práctica muchos de ellos desean cumplir el ayuno. Por ello, es necesario un correcto abordaje del paciente durante este periodo. En la siguiente guía clínica, se expone la prevalencia de la diabetes mellitus (DM) en las diferentes etnias, se detallan las posibles complicaciones relacionadas con la fisiopatología del ayuno y se revisan los diferentes estudios realizados para el manejo adecuado del paciente diabético tipo 2 durante el Ramadán. Es necesario adaptar la pauta terapéutica tanto en el caso de aquellos pacientes tratados con dieta o fármacos orales, como en los que reciben insulina. Es también importante la implicación de los profesionales sanitarios en el consejo, orientación y adaptación del régimen terapéutico de las personas musulmanas con diabetes.

En el mundo existen entre 1.100 y 1.500 millones de musulmanes, y unos 40 o 50 millones de personas con diabetes ayunan durante el Ramadán¹.

Debido al aumento de la inmigración en nuestro país, en los últimos años es frecuente que pacientes diabéticos musulmanes acudan a nuestros centros sanitarios. En estas personas el manejo de la enfermedad suele conllevar ciertas dificultades debido a las diferencias culturales y lingüísticas. El idioma constituye un problema importante en la consulta y, así, el médico puede que comprenda mal los síntomas del paciente y que éste comprenda mal las indicaciones del médico. Por otra parte, las diferencias culturales pueden dificultar también la relación médico-paciente, pues el concepto de salud y enfermedad de algunas culturas no coincide con el nues-

tro, lo que puede favorecer un menor cumplimiento terapéutico, particularmente cuando se trata de una patología como la DM, que no suele cursar con síntomas clínicos importantes en el momento del diagnóstico².

Obviamente, los retos que nos plantea la optimización de la atención sanitaria a la población inmigrante son mucho más complejos, y quedan fuera de los objetivos de la presente revisión, que se ha concretado en la adaptación de los esquemas terapéuticos de la diabetes al periodo del Ramadán. ■

Epidemiología de la diabetes mellitus en diferentes etnias

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicadas en el año 2000, la prevalencia de diabetes en el mundo es de aproximadamente 171.230.000 casos y se estima que serán en el año 2030 unas 366.000.000 las personas afectadas por esta enfermedad. La prevalencia más alta de diabetes registrada se concentra en las regiones del sudeste asiático, Pacífico occidental, Europa, América, países del este del Mediterráneo y África.

El sudeste asiático es la región con mayor prevalencia, con 46 millones, siendo la India el país del mundo con mayor número de personas con diabetes (unos 30 millones de afectados), seguida de Indonesia, con 8 millones. En la zona Pacífico occidental, el país con mayor número de diabéticos es China, donde se estiman en unos 20 millones.

En Europa, 33 millones de habitantes son diabéticos. Finlandia es el país con mayor prevalencia de DM tipo 1, mientras que los países con mayor prevalencia global de diabetes son Rusia y Ucrania, donde afecta a unos 6 millones, seguidos de Italia, España, Alemania, Gran Bretaña y Francia. En América, la prevalencia de DM es similar a la de Europa, registrándose la mayor cifra en EE.UU., con 17 millones de individuos. En América Latina, el país con mayor censo de diabéticos es Brasil (con 4 millones), seguido de Argentina, Colombia, Perú y Venezuela.

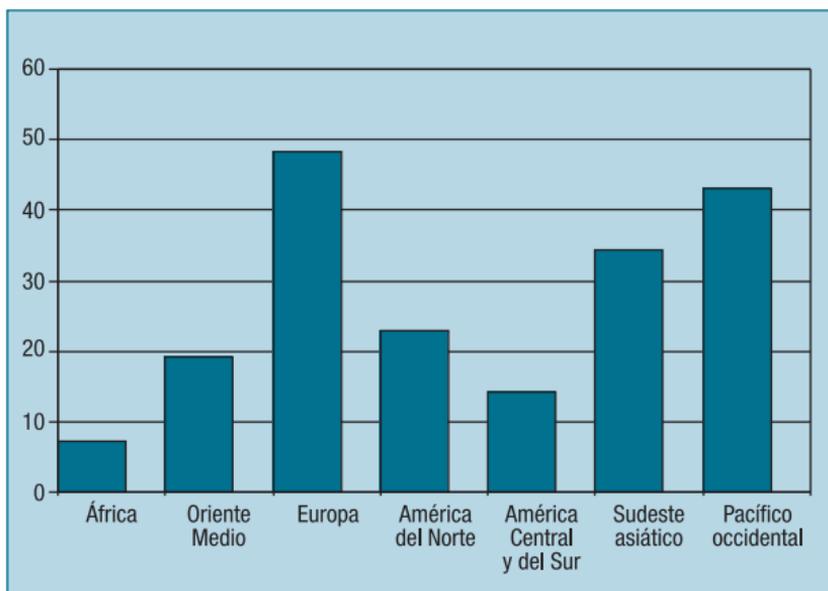


Figura 1. Prevalencia de diabetes por países (en millones)

En la región mediterránea del este –que, según la OMS, incluye, además de los países del este del Mediterráneo propiamente dichos, países del Próximo Oriente y Asia Menor–, la prevalencia es de 15 millones, siendo Pakistán el país con un mayor número de personas con DM (unos 5 millones), seguido por Turquía, Egipto, Irán y Marruecos. En África subsahariana la cifra estimada es de 7 millones, y Nigeria es el país con mayor prevalencia (1.700.000 individuos con diabetes)³ (figura 1). ■

Efecto de la occidentalización del estilo de vida en la prevalencia de diabetes

La prevalencia de DM dentro de un mismo grupo étnico se modifica en función de los procesos migratorios^{4,5}. Se ha observado que la prevalencia de la enfermedad entre individuos de la misma etnia es mucho mayor en EE.UU. que en el país de origen. Este hecho se ha atribuido al efecto de la occidentalización del estilo de vida sobre una población genéticamente predispuesta a este trastorno metabólico. La adaptación al ritmo de vida occidental

conlleva importantes cambios, y la alimentación y el sedentarismo son los factores más importantes para el desarrollo de la enfermedad⁴. Ello explica que la prevalencia de DM en áreas rurales sea un 50% menor que en áreas urbanas, alcanzando en Bangladesh, Bhután, India, las Maldivas, Nepal y Sri Lanka la diferencia más marcada, siendo en las áreas rurales un 75% menor que en las urbanas³. ■

Prevalencia de diabetes en inmigrantes en España

Tomando como base la información del Instituto Nacional de Estadística (INE) de 2003, se puede realizar una estimación de la prevalencia de DM en los distintos grupos étnicos residentes en España. Sobre un total de 1.647.011 inmigrantes legales, habría 142.205 diabéticos posibles. No obstante, hay que tener presente que esta cifra está extrapolada directamente a partir de la prevalencia de la enfermedad en el país de origen, y que por tanto podría infraestimar el número de casos⁵. Pero, por otra parte, las estimaciones actuales calculan la población inmigrante en unos 4.000.000 de personas, si bien son cifras en constante incremento. Actualmente, la población procedente de Marruecos es el colectivo inmigrante cuantitativamente más importante en España.

Hay acuerdo general en considerar que los individuos hindúes asiáticos tienen un mayor riesgo de desarrollar DM tipo 2, especialmente aquellos que emigran a países occidentales y debido, sobre todo, a cambios en sus hábitos dietéticos. Un estudio observacional de población atendida realizado en tres centros de atención primaria de Santa Coloma de Gramenet (Barcelona) evaluó una aproximación a la prevalencia de DM tipo 2 en asiáticos, inmigrantes no asiáticos e individuos autóctonos. La prevalencia global obtenida fue del 4,6%, siendo mayor en indostánicos (India, Nepal, Pakistán, Sri Lanka: 20,9%; intervalo de confianza [IC] del 95%: 12,1-29,1) que en individuos autóctonos (3,6%; IC del 95%: 2,9-

9,3; $p < 0,001$), e incluso que en otros grupos de población inmigrante no asiática (América Latina, África, Europa del Este: 9,7%; IC del 95%: 5,3-14; $p = 0,013$). También fueron significativas las diferencias entre individuos autóctonos e inmigrantes no asiáticos ($p < 0,001$). Los indostánicos tuvieron una edad significativamente menor en el momento del diagnóstico⁶.

Otros estudios parecen indicar que también existe una mayor prevalencia de DM tipo 2 y obesidad en la población turca y marroquí residente en países del noroeste de Europa, al compararla con su población autóctona⁷. ■

El Ramadán

El Ramadán es el mes sagrado del Islam que tiene lugar en el noveno mes del Calendario Lunar, y dura de 29 a 30 días según la estación del año. Al tratarse de un mes lunar, cada año tiene lugar 11 días antes, y cada 9 años coincide con una estación distinta⁸. Se puede, así, predecir que, para el año 2008, tenga comienzo el 2 de septiembre. En la tabla 1 se detallan los periodos de Ramadán de los próximos años.

Durante el Ramadán los fieles musulmanes deben practicar la abstinencia absoluta de la ingesta, tanto de alimentos sólidos como líquidos, incluyendo el agua y los medicamentos, desde el momento de la salida del sol hasta su puesta, sin restricciones en el resto de horas del día. Las horas de ayuno varían según la estación del año y la distancia al Ecuador terrestre, aunque en la mayoría de los

Tabla 1. Calendario de celebración del Ramadán en los próximos años

Año	Día de inicio	Día de finalización
2008	2 de septiembre	29 de septiembre
2009	21 de agosto	19 de septiembre
2010	11 de agosto	8 de septiembre

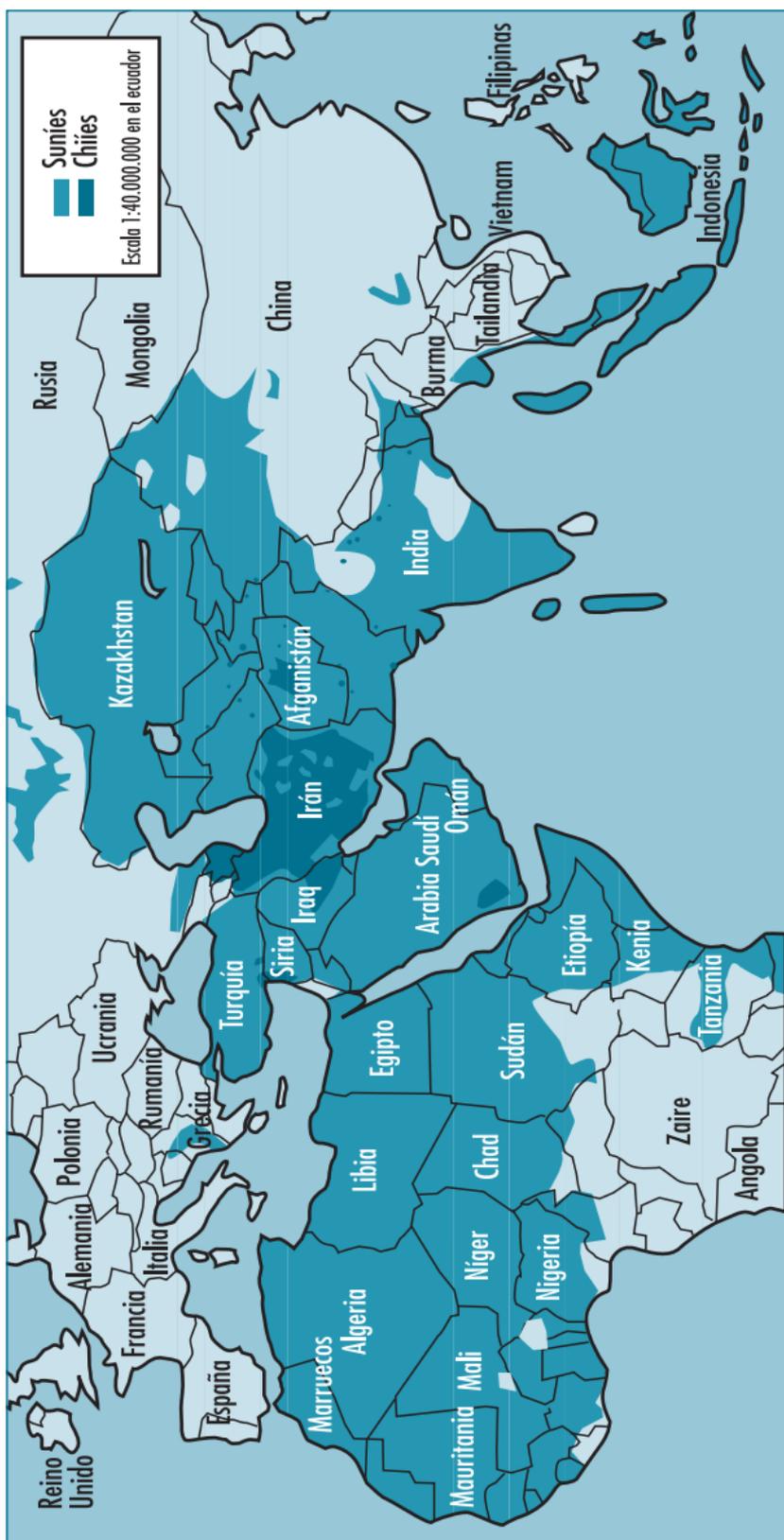


Figura 2. Distribución de la población de religión musulmana

países la duración es de 18 horas. Durante el periodo del Ramadán, la mayoría de individuos que lo celebran realizan dos ingestas al día, conocidas como «Iftar» tras ponerse el sol, y «Suhur» antes de que amanezca. El fin del Ramadán se conoce como «Id-Iftar», tiene lugar durante los últimos 3 días de la celebración y durante este periodo se realiza un importante aumento de la ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono.

El Corán libera del cumplimiento del Ramadán a los menores de 12 años, a las personas de edad avanzada, a las mujeres embarazadas y a los individuos con alguna enfermedad, pero es de cumplimiento obligado para el resto de los musulmanes. Por tanto, las personas con DM quedarían exentas del precepto. Sin embargo, es frecuente que los pacientes musulmanes con este trastorno insistan en ayunar durante el Ramadán. Según el Consenso Internacional de Marruecos en 1995, en los pacientes con DM tipo 2 estables, sin complicaciones crónicas y no tratados con insulina, se puede permitir el ayuno con un riesgo aceptable⁹. En la figura 2 se muestran las zonas geográficas con población mayoritariamente musulmana. ■

Cambios metabólicos durante el ayuno

Cuando hay un periodo de ayuno prolongado, la depleción de los depósitos de glucógeno y los niveles disminuidos de insulina favorecen la lipólisis, lo que da lugar a una liberación de ácidos grasos libres. La oxidación de los ácidos grasos genera cuerpos cetónicos que serán utilizados como fuente de energía por el músculo esquelético, el cardíaco, el riñón y el tejido adiposo, preservando los niveles de glucosa para su utilización por el sistema nervioso. En individuos sanos, por tanto, el correcto equilibrio entre niveles de insulina y hormonas contrarreguladoras permite mantener la concentración de glucosa en rangos fisiológicos durante el ayuno prolongado.

En los pacientes diabéticos con déficit severo de insulina se produce una estimulación excesiva de las vías

metabólicas de la glucogenólisis y la lipólisis. El acetil-CoA, producido por la oxidación de ácidos grasos, se acumula, lo que favorece la formación de acetoacetil-CoA y de cuerpos cetónicos, con el consiguiente riesgo de cetoacidosis. Los cuerpos cetónicos también estimulan la producción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) ricas en triglicéridos muy susceptibles a la acción de la lipoproteinlipasa hepática, originándose lipoproteínas de baja densidad (LDL) pequeñas y densas. Los aminoácidos –producto del aumento del catabolismo proteico por el déficit de insulina– se desaminan, y el cetoácido resultante se emplea para la gluconeogénesis junto con el glicerol derivado de la lipólisis. ■

Cambios en la dieta y el peso durante el Ramadán

Durante el Ramadán, tienen lugar cambios importantes en referencia a los hábitos dietéticos. Para esta celebración, además del mencionado ayuno prolongado, se preparan especialmente algunos alimentos ricos en hidratos de carbono. También es habitual el consumo importante de bebidas que contienen hidratos de carbono de absorción rápida⁸. Aun así, algunos estudios han demostrado que el aporte calórico diario y la ingesta de hidratos de carbono suele disminuir durante el Ramadán^{10,11}. Sin embargo, otros estudios realizados en pacientes con DM tipo 2 han constatado que esa disminución de la ingesta de hidratos de carbono es reemplazada por un aumento del consumo de grasas, sin que se produzcan cambios en el aporte calórico diario¹¹.

Igualmente, algunos estudios no han demostrado cambios en el peso corporal durante el Ramadán, mientras que otros han constatado una disminución del índice de masa corporal (IMC) durante este periodo¹¹⁻¹⁶. Es, por tanto, necesario establecer un adecuado plan dietético basado en el requerimiento nutricional y metabólico de cada paciente⁸. ■

Efectos del ayuno en los parámetros metabólicos en personas con diabetes

Varios estudios han evaluado las consecuencias del ayuno durante el Ramadán sobre distintos parámetros metabólicos. Existe controversia sobre los cambios en la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y la fructosamina. Mientras que unos estudios no han demostrado cambios en estos parámetros durante el Ramadán^{17,18}, otros han observado una disminución de ambos^{19,16}.

Se ha constatado también una disminución de los niveles de insulina plasmática en ayunas y una disminución del péptido C en los varones, sin producirse cambios en la mujer. También se ha descrito una disminución de la resistencia a la insulina durante el Ramadán en ambos sexos, siendo únicamente significativa en el sexo masculino. Un solo estudio ha constatado una disminución del perímetro abdominal en varones durante el Ramadán¹⁷.

En referencia al perfil lipídico durante el ayuno, también existen importantes discrepancias. Seis estudios constataron un aumento de los triglicéridos, colesterol total, LDL y HDL, mientras que en otros tres estudios estos parámetros permanecieron sin cambios^{16,17}. ■

Riesgo del ayuno en pacientes diabéticos

Se han descrito varios problemas asociados al ayuno prolongado en pacientes diabéticos, entre ellos la hipoglucemia, la hiperglucemia, la cetoacidosis, la deshidratación y la trombosis⁹ (tabla 2).

La mayor parte de complicaciones han sido evaluadas en el estudio EPIDIAR. Este estudio se realizó en 13 países islámicos, incluyendo 11.173 diabéticos tipo 2, con una edad media de 54 años y un IMC medio de 27 kg/m².

Tabla 2. Complicaciones del ayuno en pacientes diabéticos

Causa	Problema
Ayuno diurno	Hipoglucemia diurna
Ejercicio diurno sin suplemento dietético	Hipoglucemia diurna
Ayuno diurno	Cetosis diurna
Déficit de ingesta hídrica	Deshidratación. Hiperglucemia
Comida abundante nocturna	Hiperglucemia posprandial

Participaron un total de 100 profesionales de la salud. El porcentaje de individuos que realizaron ayuno durante el Ramadán, como mínimo durante 15 días, fue de un 78,7% entre los diabéticos tipo 2. Se observó que diabéticos tipo 2 ayunaron como media durante 27 días. Un 26,2% de los individuos con DM tipo 2 no consultaron al médico durante el Ramadán. Un 55% de los diabéticos tipo 2 estuvieron de acuerdo en finalizar el periodo de ayuno si se presentaban complicaciones agudas. La edad media y el tiempo de evolución de la diabetes (9,3 años) fueron menores, pero las complicaciones crónicas fueron tan frecuentes como en los diabéticos europeos. Se observó que un 50% de los individuos no cambiaba el estilo de vida durante el Ramadán. En aquellos que cambiaron su estilo de vida, se objetivó una disminución de la actividad física y de las horas de sueño, y una mayor ingesta de alimentos ricos en hidratos de carbono. Sin embargo, estos datos pueden estar sesgados ya que, tanto los cambios en el estilo de vida como la presencia de complicaciones crónicas, fueron descritos por los propios pacientes, sin que pudieran contrastarse con otras fuentes²⁰.

Hipoglucemia

En el mismo estudio EPIDIAR se observó que, durante el Ramadán, aumentaba el riesgo de hipoglucemia grave, siendo más frecuente en diabéticos tipo 1. Las hipoglucemias fueron paradójicamente más frecuentes en los pacientes que automodificaron las dosis de insulina du-

rante el Ramadán y en los que realizaron mayores cambios en sus hábitos dietéticos²⁰.

Hiper glucemia y cetoacidosis

En los individuos con diabetes, el ayuno prolongado que comporta la celebración del Ramadán puede predisponer, en caso de no adoptar las medidas terapéuticas adecuadas, a una descompensación aguda de la diabetes.

Como consecuencia, durante el Ramadán hay una mayor incidencia de hiper glucemia grave y cetoacidosis que requiere hospitalización. Estos episodios suelen ser secundarios a la disminución de la dosis de insulina por parte de los pacientes para evitar hipoglucemias, así como al mayor consumo de hidratos de carbono²⁰.

Si bien la mayoría de los estudios han demostrado una clara relación entre la hiper glucemia sostenida y el mayor riesgo de desarrollar complicaciones crónicas a largo plazo, no existen estudios específicos que analicen el impacto sobre las complicaciones crónicas de estos episodios cortos, repetidos y anuales de hiper glucemia.

Deshidratación y trombosis

Existe un mayor riesgo de deshidratación y trombosis durante el ayuno prolongado. Los factores que intervienen son la disminución de la ingesta hídrica, sobre todo en individuos con actividad física importante, y la diuresis osmótica asociada a la hiper glucemia. Hay evidencia de que, en pacientes diabéticos, existe una disminución

Tabla 3. Consejos para evitar complicaciones del ayuno en pacientes diabéticos

Complicaciones	Consejos
Hipoglucemia	Disminuir dosis de insulina o fármacos orales por la mañana. Evitar la automodificación inadecuada de las dosis de insulina y cambios importantes en los hábitos dietéticos
Hiper glucemia posprandial y cetoacidosis	Evitar la excesiva reducción de la dosis de insulina por parte del paciente. Evitar el consumo de cantidades importantes de hidratos de carbono
Deshidratación y trombosis	Mantener una ingesta hídrica adecuada, sobre todo si existe actividad física intensa

de anticoagulantes endógenos y una alteración de la fibrinólisis con aumento de los factores de la coagulación²¹.

Sin embargo no se ha demostrado un aumento de hospitalizaciones por episodios coronarios o accidentes vasculares cerebrales durante el Ramadán en individuos con diabetes^{22,23} (tabla 3). Sí se ha constatado una mayor incidencia de pacientes con oclusión de la vena central de la retina durante el Ramadán en Arabia Saudita²⁴. ■

Manejo de la diabetes mellitus tipo 2 durante el Ramadán

El planteamiento del tratamiento variará en función del esquema terapéutico previo de la diabetes.

Pacientes tratados con dieta

En pacientes diabéticos tipo 2 tratados con dieta existe bajo riesgo de complicaciones debidas al ayuno. Se recomienda distribuir las calorías en 2 o 3 ingestas, con el fin de disminuir la intensidad de la hiperglucemia posprandial. Si se practica ejercicio físico, es recomendable realizarlo a las 2 horas de la ingesta. Es importante insistir en mantener una correcta hidratación⁹.

Pacientes tratados con metformina

No existen estudios que evalúen la utilización de metformina durante el Ramadán. Esto es, en cierta forma, paradójico, dada la extensa utilización de este fármaco en la DM tipo 2. Por su mecanismo de acción, en monoterapia no precisaría modificación de dosis. A pesar de ello, la Asociación Americana de Diabetes (ADA, del inglés American Diabetes Association) sugiere modificar la dosis previa administrando 2/3 de la dosis total por la noche y 1/3 por la mañana⁹.

Pacientes tratados con sulfonilureas

Debido a la vida media plasmática de las sulfonilureas, los pacientes que siguen tratamiento con estos fármacos, en caso de ayuno, tienen un riesgo considerable de hipoglucemia prolongada y, por tanto, su uso debe ser individua-

lizado. Esto es especialmente importante en el caso de la glibenclamida, que es la sulfonilurea con una vida media más larga, de entre las actualmente comercializadas. Además, es la más «clásica» y la más prescrita.

Sólo existe un estudio que evaluó la eficacia de la reducción de la dosis de sulfonilureas durante el Ramadán. Este estudio incluyó dos grupos, el primero recibió el 100% de la dosis de glibenclamida administrada previamente al inicio del Ramadán, mientras que el segundo recibió el 75% de la dosis total previa. Se constató un aumento del riesgo de hipoglucemia en el grupo en que no se disminuyó la dosis de glibenclamida²⁵.

Otro estudio realizado en Turquía comparó, en 52 diabéticos tipo 2 durante el Ramadán, el efecto sobre varios parámetros metabólicos del tratamiento con sulfonilureas (23 pacientes con glimepirida, 17 con glicazida), con repaglinida (27 pacientes) y con dieta (12 pacientes). No se objetivaron cambios en el peso, la glucemia basal, la fructosamina, la HbA_{1c} y el colesterol total. Sí se halló una disminución significativa de triglicéridos en los pacientes tratados con sulfonilureas y repaglinida, así como un aumento del colesterol HDL (cHDL) en el grupo tratado con repaglinida. En el tratado sólo con dieta se observó un aumento significativo de beta-hidroxibutirato en ayunas. Tan sólo se dio una hipoglucemia en un paciente tratado con 3 mg de glimepirida²⁶.

Un estudio multicéntrico, observacional y prospectivo en 332 diabéticos tipo 2, de 35-65 años de edad, bien controlados con 2 mg de glimepirida administrados en dosis única antes de la ingesta de la noche, constató una disminución de la HbA_{1c} y de la glucemia basal a los 75 días de la finalización del Ramadán. El número de hipoglucemias totales fue de 25 en el periodo previo al Ramadán, 15 durante el ayuno y 8 al finalizarlo. Las hipoglucemias fueron más frecuentes en los pacientes diabéticos de más larga evolución que en los recién diagnosticados²⁷. Estos resultados apoyan la seguridad y la eficacia de esta sulfonilurea.

Pacientes tratados con repaglinida

Se trata de un fármaco hipoglucemiante oral de la familia de los secretagogos de acción rápida, que ejerce su acción estimulando la secreción pancreática de insulina de

forma más rápida que las sulfonilureas, aunque con menor duración de acción y por tanto de forma más armónica con la absorción de alimentos. Durante el Ramadán, los secretagogos de acción rápida como la repaglinida plantean claras ventajas *a priori*, al evitar el efecto indeseable de una acción hipoglucemiante prolongada.

Un estudio realizado en Malasia, con 235 pacientes tratados previamente con sulfonilureas, comparó el tratamiento con repaglinida con el de glibenclamida. Los pacientes fueron aleatorizados en 2 grupos de tratamiento: repaglinida preprandial 2 veces al día (116 pacientes), y glibenclamida preprandial 1 o 2 veces al día (119 pacientes). Se observó una mayor disminución de fructosamina en el grupo tratado con repaglinida (16,9 frente a 6,9 $\mu\text{mol/L}$), pero no se observaron diferencias en la HbA_{1c}. El grupo tratado con repaglinida experimentó menos hipoglucemias (el 2,8 frente al 7,4%)²⁸. Por tanto, repaglinida administrada 2 veces al día se plantea como una buena opción terapéutica durante el Ramadán por su corta duración de acción²⁹.

Otro reciente estudio ha comparado el tratamiento de glimepirida con el de repaglinida. Este estudio realizado en Malasia incluyó a 41 pacientes previamente tratados con sulfonilureas o metformina. Se observó un mejor control glucémico por la mañana en los pacientes tratados con repaglinida, mientras que los tratados con glimepirida obtuvieron mejor control glucémico por la noche³⁰.

Considerando estos datos, y su mecanismo de acción y farmacocinética, repaglinida es una opción terapéutica de primer orden en el tratamiento de la DM tipo 2 durante el Ramadán.

Pacientes tratados con insulina

En los diabéticos tipo 2 en tratamiento con insulina existe menos riesgo de hipoglucemia que en diabéticos tipo 1. No obstante, el riesgo es importante en los pacientes de larga evolución, y particularmente en los de edad avanzada.

Se acepta la utilidad de una dosis única de insulina gárgina o NPH, el uso de dos dosis de NPH, o bien 1 o 2 dosis de insulina detemir. Es frecuente que los pacientes necesiten insulina rápida para cubrir el importante aporte calórico de las 2 ingestas permitidas⁹.

Tabla 4. Manejo de la diabetes mellitus tipo 2 durante el Ramadán

Antes del Ramadán	Durante el Ramadán
Dieta y ejercicio	Modificar horario e intensidad del ejercicio
Fármacos orales en monoterapia	
<ul style="list-style-type: none"> • Metformina 3 c/d 	Mantener dosis o aplicar recomendación de la ADA (1 c noche, ½ c mañana)
<ul style="list-style-type: none"> • Pioglitazona o rosiglitazona 1c/d 	Sin cambios
<ul style="list-style-type: none"> • Glimepirida 4 mg/d o glicazida 60 mg/d 	Dosis única antes de la comida de la noche. Ajustar dosis según controles Considerar cambio a repaglinida
<ul style="list-style-type: none"> • Glibenclamida 5 mg/12 h o glicazida 80 mg/12 h 	1 c noche, ½ mañana Considerar cambio a repaglinida
<ul style="list-style-type: none"> • Repaglinida 3 c/d 	Mantener misma dosis de repaglinida preprandial 2 veces/d
Insulina	
<ul style="list-style-type: none"> • Insulina NPH o mezcla NPH y rápida en dos dosis 	Invertir dosis mañana-noche. Reducir un 50% la dosis que se administra por la mañana
<ul style="list-style-type: none"> • Insulina glargina + análogo rápido 	Considerar su uso
Asociaciones	
<ul style="list-style-type: none"> • Secretagogo + metformina o glitazona 	Secretagogo: mantener dosis nocturnas, reducir un 50% dosis de la mañana. Glitazona sin cambios. Considerar recomendación de la ADA para metformina
<ul style="list-style-type: none"> • Metformina + glitazona 	Glitazona, sin cambios. Metformina, considerar recomendación de la ADA
<ul style="list-style-type: none"> • Insulina retardada + metformina 	Invertir dosis mañana-noche de insulina, reducir un 50% de la dosis de la mañana. Considerar recomendación de la ADA para metformina

Dos estudios realizados durante el Ramadán aportan la evidencia de que la insulina lispro comparada con la insulina de absorción rápida puede ser más convenient-

te. El primero de ellos es un estudio aleatorizado, cruzado, multicéntrico (7 centros) realizado en Pakistán con 70 diabéticos tipo 2. Compara la administración de insulina NPH y lispro frente a insulina NPH y rápida. Se recogieron datos sobre la glucemia basal y posprandial durante 3 días consecutivos al final de cada periodo de tratamiento (2 semanas). No se obtuvieron diferencias en las glucemias basales (mañana y noche). Se observó una disminución significativa tanto de la glucemia posprandial como del número de hipoglucemias en el grupo tratado con lispro (el 14 frente al 21%), ocurriendo la mayoría de ellas a partir de las 6 horas de la ingesta de la mañana³¹.

El segundo estudio es aleatorizado, cruzado y multicéntrico (13 centros), e incluyó a 151 diabéticos tipo 2. Comparó la administración de una mezcla del 25% de insulina lispro y el 75% de NPH con una mezcla de 30% de insulina rápida y 70% de NPH, ambas repartidas en dos dosis. Se evaluó la glucemia basal y posprandial durante 3 días consecutivos al final de cada periodo de tratamiento. Se constató una disminución significativa de la glucemia basal, tanto por la mañana como por la noche, y una disminución significativa de la glucemia posprandial en el grupo tratado con lispro y NPH. A diferencia del anterior estudio, no se obtuvieron diferencias en el número de hipoglucemias³². En la tabla 4 se resumen las modificaciones terapéuticas de la diabetes durante el Ramadán. ■

Conclusiones

Los pacientes diabéticos musulmanes, aunque en teoría están exentos de cumplir el Ramadán, en general desean realizar el ayuno. El equipo asistencial, en primer lugar, debe identificar con antelación a los pacientes diabéticos de religión musulmana que desean cumplir con el precepto del Ramadán. En segundo lugar, debe estar capacitado para dar consejos terapéuticos encaminados a una buena adaptación del tratamiento a este periodo. Debe tenerse en cuenta que el consejo ha de ser indivi-

Tabla 5. Breviario de tratamiento de la diabetes durante el Ramadán

- Informar al equipo asistencial sobre el concepto de Ramadán y sus posibles implicaciones en el tratamiento de la diabetes mellitus
- Planificar el proceso con antelación suficiente a la celebración del Ramadán (tabla 1)
- Identificar a los pacientes de religión musulmana con diabetes mellitus
- Entrevista clínica para conocer su deseo de cumplir el precepto del Ramadán
- Información sobre la posibilidad de no realizar el Ramadán por sufrir una enfermedad crónica
- Evaluar criterios mayores para desaconsejar firmemente el cumplimiento del Ramadán:
 - Diabetes con mal control metabólico
 - Complicaciones crónicas de la diabetes avanzadas: insuficiencia renal, cardiopatía isquémica con angor inestable, macroangiopatía periférica avanzada
 - Hipoglucemias frecuentes, graves o sin clínica adrenérgica
 - Cetoacidosis diabética en los meses previos al Ramadán
 - Gestación
 - Actividad física intensa durante el día
 - Edad avanzada con dependencia de otras personas
- En caso de que no se cumplan estos criterios y el paciente desee cumplir el precepto, realizar las modificaciones terapéuticas oportunas (tabla 4)
- Informar sobre la necesidad de aumentar la frecuencia de autoanálisis en sangre y de la actitud ante posibles hipoglucemias (tablas 2 y 3)
- Ofrecer la posibilidad de consulta rápida en caso de descompensación durante el Ramadán
- Evaluar la efectividad de las medidas sugeridas *a posteriori*, tras la finalización del Ramadán

dualizado, y que es necesario un abordaje interdisciplinario con la participación de profesionales de servicios sociales y mediadores culturales. Es recomendable que el consejo médico se haga antes del inicio del Ramadán, ya que sólo así podrán introducirse los cambios necesarios en la dieta y el tratamiento para obtener un buen control previo al Ramadán. Deben explicarse los síntomas de hipoglucemia, la monitorización intensiva de la

glucemia capilar, y la importancia de una dieta correcta, hidratación suficiente y actividad física adecuada.

Los pacientes con DM tipo 2 bien controlados y tratados con dieta, metformina o tiazolidinedionas en monoterapia y sin patología asociada tienen un riesgo bajo de descompensación, por lo que pueden tolerar el ayuno con cierta seguridad, sin modificar la dosis de estos fármacos. Las sulfonilureas deben ser utilizadas con mucha precaución, especialmente en los pacientes de edad avanzada, por el riesgo de hipoglucemias asociadas al ayuno prolongado. En este grupo de pacientes, repaglinida se muestra claramente ventajosa. Sin embargo, glimepirida puede ser utilizada de manera segura en los pacientes bien controlados y sin complicaciones. Debe considerarse el uso de repaglinida, ya que ésta ha demostrado disminuir el número de hipoglucemias comparada con las sulfonilureas. En diabéticos tipo 2 tratados con insulina también se ha demostrado una mejoría en la glucemia posprandial al utilizar insulina lispro en lugar de insulina rápida, sin que sea claro su impacto en la frecuencia de hipoglucemias.

En la tabla 5 se detalla un posible guión o breviario de actividades de organización asistencial en el campo de la diabetes y el Ramadán. ■

Agradecimiento

Los autores desean manifestar su agradecimiento a la revisión sobre conceptos del Ramadán que ha realizado Imane Boubri, mediadora cultural para población magrebí del programa Salud y Familia del Hospital del Mar de Barcelona. ■

Bibliografía

1. *An analysis of the world Muslim population by country/region. Disponible en: http://www.factbook.net/muslim_pop.php (Último acceso: 14 de abril 2005)*

TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 DURANTE EL RAMADÁN

2. Cano-Pérez JF, Franch J, Mata M. *Guía de tratamiento de la diabetes tipo 2 en atención primaria. Recomendaciones clínicas con niveles de evidencia*. 4.ª ed. Madrid: Elsevier; 2004.
3. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. *Global prevalence of diabetes*. *Diabetes Care*. 2004; 27: 1.047-1.053.
4. Abate N. *Prevalencia de diabetes mellitus en varios grupos étnicos*. *J Diabetes Complications*. 2003; 17: 39-58.
5. Goday A, Serrano-Ríos M. *Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas*. *Med Clin (Barc)*. 1994; 102: 306-315.
6. Valerio L, Milozzi J, Figueredo A, Reina, Martínez-Cuevas O, Pérez-Quílez O. *Prevalence of diabetes mellitus in young Asian Indian immigrants in Santa Coloma de Gramanet (Spain)*. *Med Clin*. 2006; 126(2): 53-56.
7. Uitewaal, Manna D.R, Bruijnzeels, Hoes A.W, Thomas S. *Prevalence of type 2 diabetes mellitus, other cardiovascular risk factors, and cardiovascular disease in Turkish and Moroccan immigrants in North West Europe: a systematic review*. *Prev Med*. 2004; 39(6): 1.068-1.076.
8. Benaji B, Mounib N, Roky R, Aadil N, Houti IE, Moussamib S. *Diabetes and Ramadan: Review of the literature*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 27.
9. Al-Arouj M, Bouguerra R, Buse J, Hafez S, Hassanein M, Ibrahim MA, et al. *Recommendations for management of diabetes during Ramadan*. *Diabetes Care*. 2005; 28(9): 2.305-2.311.
10. Chandalia H.B, Bhargav A, Kataria V. *Dietary pattern during Ramadan fasting an effect on the metabolic control of diabetes*. *Practical Diabet*. 1987; 4: 287-290.
11. Chamakhi S, Ftouhi B, Ben Rahmoune N, Ghorbal S, Ben F, Khalifa. *Influence of the fast of Ramadan on the balance glycemie to diabetics*. *Medicographia*. 1991; 13 (Supl 1): 27-29.
12. Mafauzy M, Mohammed WB, Anum M.Y, Zulkifli A, Rubani AH. *A study of fasting diabetic patients during the month of Ramadan*. *Med J Malaysia*. 1990; 45: 14-17.
13. Athar S, Habib M. *Management of stable typical 2 diabetes mellitus (NIDDM) during Islamic fasting in Ramadan*. En: *The First International Congress one Health and Ramadan Casablanca, Morocco*. 1994: 203-212 (resumen).
14. Khoghers Y, Sulaiman M.I, Al-Fayez SF. *Ramadan fasting and diabetes safety and state of control*. *Ann Saudi Med*. 1987; 7 (Supl): 5-6.
15. Khatib FA. *effect of fasting in Ramadan on blood glucose and plasma lipids n diabetics with NIDDM*. En: *The Second International Congress on Ramadan and Health, Istanbul, Turkey*. 1997 8: 421-422 (resumen).
16. Khatib F.A, Shafagoj YA. *Metabolic alterations as a result of Ramadan fasting in non-insulin-dependent diabetes mellitus patients in relation to food intake*. *Saudi Med J*. 2004; 25: 1.858-1.963.
17. Yarabmadi Sh, Larijani B, Bastanbagh MH, Pajoubi M, Baradar Jalili R, Zahedi F, et al. *Metabolic and clinical effects of Ramadan fasting in patients with type II diabetes*. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2003; 13(6): 329-332.
18. Bouguerra R, Belkadbi A, Jabrane J, Hamzaoui J, Maatki C, Ben Rayana MC, Ben Slama C. *Metabolic effects of the*

- month of Ramadan fasting on type 2 diabetes. *East Mediterr Health J.* 2003; 9(5-6): 1.099-1.108.
19. Khaled BM, Bendabmane M, Belbraouet S. Ramadan fasting induces modifications of certain serum components in obese women with type 2 diabetes. *Saudi Med J.* 2006; 27(1): 23-26.
 20. Salti I, Benard E, Detournay B, Binachi-Biscay M, Le Brigand C, Voinet C, Jabbar A; EPIDIAR study group. A population-based study of diabetes and its characteristics during the fasting month of Ramadan in 13 countries: results of the epidemiology of diabetes and Ramadan 1422/2001 (EPIDIAR) study. *Diabetes Care.* 2004; 27(10): 2.306-2.311.
 21. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *JAMA.* 2002; 287: 2.570-2.581.
 22. Temizhan A, Donderici O, Ouz D, Demirbas B. Is there any effect of Ramadan fasting on acute coronary heart disease events? *Int J Cardiol.* 1999; 70: 149-153.
 23. Bener A, Hamad A, Fares A, Al-Sayed HM, Al-Swaidi J. Is there any effect of Ramadan fasting on stroke incidence? *Singapore Med J.* 2006; 47(5): 404-408.
 24. Alghadyan AA. Retinal vein occlusion in Saudi Arabia: possible role of dehydration. *Ann Ophthalmol.* 1993; 25: 394-398.
 25. Belkhadir J, El Gomari H, Klocker N, Mikou A, Naciri M, Sabri M. Muslims with not insulin dependent diabetes fasting during Ramadan. Treatment with glibenclamide. *Br Med J.* 1994; 307: 292-295.
 26. Sari RR, Balci MK, Akbas SH, Avci B. The effects of diet, sulfonylurea, and repaglinide therapy on clinical and metabolic parameters in type 2 diabetic patients during Ramadan. *Endocr Res.* 2004; 30: 169-177.
 27. Glimpiride in Ramadan (GLIRA) Study Group. The efficacy and safety of glimepiride in the management of type 2 diabetes in Muslim patients during Ramadan. *Diabetes Care.* 2005; 2.
 28. Mafauzy M. Repaglinide versus glibenclamide treatment of type 2 diabetes during Ramadan fasting. *Diabetes Res Clin Pract.* 2002; 58: 45-53.
 29. Goday Arno A, Franch Nadal J, Mata Cases M. Criterios de control y pautas de tratamiento combinado en la diabetes tipo 2. Actualización 2004. *Med Clin (Barc).* 2004; 123: 187-197.
 30. Anwar A, Azmi KN, hamdon BB, Khalid BA. An open label comparative study of glimepiride versus repaglinide in type 2 diabetes mellitus Muslim subjects during the month of Ramadan. *Mad J Malaysia.* 2006; 61: 28-35.
 31. Akram J, De Verga V. Insulin lispro (Lys B28), Pro (B29) in the treatment of diabetes during the fasting month of Ramadan. Ramadan Study Group. *Diabet Med.* 1999; 16(10): 861-866.
 32. Mattoo V, Milicevic Z, Malone JK, Schwarzenhofer M, Kanakas A, Levitt LK, et al. A comparison of insulin lispro Mix25 and human insulin 30/70 in the treatment of type 2 diabetes during Ramadan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003; 59(2): 137-143.

NOMBRE 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.

Lista completa de excipientes: Celulosa microcristalina (E460), Difosfato de calcio, anhídrido, Almidón de maíz, Amberlita (polacrilina potásica), Povidona (polividona), Glicerol 85%, Estearato de magnesio, Meglumina, Poloxamer. **FORMA FARMACÉUTICA:** Los comprimidos de repaglinida son blancos (Prandin 0,5 mg comprimidos), amarillos (Prandin 1 mg comprimidos) o de color melocotón (Prandin 2 mg comprimidos), redondos, convexos y van marcados 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 (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. **Posología y forma de administración:** Repaglinida se administra preprandialmente y la dosis se ajusta 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. Solamente 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). En pacientes debilitados o desnutridos, la dosis inicial y la de mantenimiento deben ser fijadas de forma moderada y se requiere un cuidadoso ajuste de la dosis para evitar reacciones hipoglucémicas. **Pacientes que reciben otros hipoglucemiantes orales (OHA)** Es posible pasar directamente a los pacientes de un tratamiento con otros hipoglucemiantes orales a repaglinida. Sin embargo, no existe una relación de dosis exacta entre repaglinida y otros hipoglucemiantes orales. La dosis inicial máxima recomendada para los pacientes que pasan a repaglinida es de 1 mg, administrada antes de las comidas principales. Repaglinida puede administrarse en combinación con metformina, cuando con metformina sola no se consigue un control satisfactorio de la glucosa en sangre. En tal caso, la dosis de metformina deberá mantenerse y deberá administrarse repaglinida concomitantemente. La dosis inicial de repaglinida es de 0,5 mg, tomada antes de las comidas principales, con un ajuste de dosis de acuerdo con la respuesta de la glucosa en sangre igual que para la monoterapia. **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 Embarazo y lactancia). • Niños menores de 12 años. • Trastornos graves de la función hepática. • Uso concomitante de gemfibrozilo (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **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 clínicos que investiguen la combinación con otros secretagogos de insulina y acarbosa. No se han realizado ensayos de terapia combinada con insulina o glitazonas. 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. El uso de repaglinida puede estar asociado con un aumento en la incidencia del síndrome coronario agudo (por ej. infarto de miocardio). (ver Reacciones adversas). **Uso concomitante:** El uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar, ya que el perfil de seguridad de esta combinación no se ha establecido a dosis mayores de 0,25 mg de repaglinida y 320 mg de trimetoprim. (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica. Prandin se debe utilizar con precaución durante la administración

concomitante con inductores de CYP2C8 (por ej. Rifampicina y la Hierba de San Juan, *Hypericum perforatum*). Cuando hay un uso concomitante de rifampicina y repaglinida, se debe ajustar la dosis de repaglinida en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar el tratamiento con rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. (ver Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **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 < 18 años o en pacientes > 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. Por lo tanto el médico debe tener en cuenta las posibles interacciones. Los datos in vitro indican que repaglinida se metaboliza principalmente por CYP2C8, pero también por CYP3A4. Los datos clínicos en voluntarios sanos apoyan a CYP2C8 como el enzima más importante que participa en el metabolismo de repaglinida, con CYP3A4 jugando un papel menor, pero la contribución relativa de CYP3A4 puede aumentar si CYP2C8 está inhibido. En consecuencia, el metabolismo y con ello el aclaramiento de repaglinida puede estar alterado por medicamentos que influyen en los enzimas citocromo P-450, vía inhibición o inducción. Debe tenerse especial cuidado cuando ambos inhibidores de CYP2C8 y 3A4 se coadministran simultáneamente con repaglinida. Las siguientes sustancias pueden potenciar y/o prolongar el efecto hipoglucemiante de repaglinida: gemfibrozilo, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, trimetoprim u otros medicamentos antidiabéticos, inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), Bbloqueantes no selectivos, inhibidores-(ECA) enzima convertora de angiotensina, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES), octreotida, alcohol y esteroides anabolizantes. La coadministración de gemfibrozilo (600 mg dos veces al día), un inhibidor del CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) incrementó 8.1 veces el área bajo la curva (AUC) de repaglinida y 2.4 veces la Cmax en voluntarios sanos. La vida media se prolongó desde 1,3 a 3,7 horas, dando lugar a un posible aumento y una prolongación del efecto hipoglucemiante de repaglinida y la concentración de repaglinida en plasma a las 7 horas aumentó 28,6 veces con gemfibrozilo. El uso concomitante de gemfibrozilo y repaglinida está contraindicado. (ver Contraindicaciones). La coadministración de trimetoprim (160 mg dos veces al día), un inhibidor moderado de CYP2C8 y repaglinida (una dosis única de 0,25 mg) aumentó el valor AUC de repaglinida, Cmax y t1/2 (1,6 veces, 1,4 veces y 1,2 veces, respectivamente) sin efectos sobre los niveles de glucemia estadísticamente significativos. Esta falta de efecto farmacodinámico se observó con una dosis sub-terapéutica de repaglinida. Debido a que el perfil de seguridad de esta combinación todavía no se ha establecido con dosis mayores que 0,25 mg para repaglinida y de 320 mg para trimetoprim, el uso concomitante de trimetoprim con repaglinida se debe evitar. Si es necesario el uso concomitante, se debe realizar una cuidadosa monitorización de la glucemia y una estrecha monitorización clínica. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, pero también de CYP2C8, actúa tanto de inductor como de inhibidor del metabolismo de repaglinida. Siete días de pre-tratamiento con rifampicina (600 mg), seguido por la co-administración de repaglinida (una dosis única de 4 mg) al séptimo día dió lugar a un valor AUC 50% inferior (efecto combinado de inducción e inhibición). Cuando repaglinida se administra 24 horas después de la última dosis de rifampicina, se observó un valor AUC de repaglinida con un 80% de reducción (efecto de inducción, solamente). El uso concomitante de rifampicina y repaglinida puede por lo tanto, necesitar el ajuste de la dosis de repaglinida, en base a una cuidadosa monitorización de las concentraciones de glucosa en sangre, tanto al iniciarse el tratamiento con rifampicina (inhibición aguda), con la dosificación siguiente (mezcla de inhibición e inducción), así como en la retirada (solamente inducción) y hasta aproximadamente dos semanas después de retirar la rifampicina, cuando el efecto inductor de rifampicina ya no está presente. No se puede excluir que otros inductores, por ej. fenitoina, carbamacepina, fenobarbital, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), puedan tener un efecto similar. 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 y Cmax) en 1,2 veces, con perfiles de concentración de glucosa en sangre alteradas en menos del 8% cuando se administró de forma concomitante (una dosis única de 4 mg de repaglinida). La coadministración de 100 mg de itraconazol, un inhibidor de CYP3A4, también ha sido estudiada en voluntarios sanos y aumentó el valor AUC en 1,4 veces. 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 potente mecanismo de inhibición de CYP3A4, aumentó ligeramente (AUC) de la repaglinida en 1,4 veces y Cmax en 1,7 veces y aumentó el incremento medio del valor AUC de insulina en suero en 1,5 veces y la concentración máxima en 1,6 veces. No está claro el mecanismo exacto de esta interacción. Los agentes β -bloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia. La coadministración de cimetidina, nifedipina, estrógenos o simvastatina con repaglinida, todos los substratos CYP3A4, no alteraron significativamente los parámetros farmacocinéticos de repaglinida. La repaglinida no tuvo ningún efecto clínico significativo sobre las propiedades farmacocinéticas de 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, rifampicina, barbitúricos, carbamacepina, tiazidas, corticosteroides, danazol, hormonas tiroideas y simpaticomiméticos. Cuando estos medicamentos se administran o se retiran a un paciente que está recibiendo repaglinida, se debe vigilar estrechamente al paciente para observar posibles cambios en el control glucémico. Cuando se utiliza repaglinida junto con otros medicamentos que se secretan principalmente por la bilis igual que la repaglinida, debe considerarse cualquier interacción potencial. **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. **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. **Reacciones adversas:** Basándose en la experiencia con repaglinida y con otros hipoglucemiantes se han observado las siguientes reacciones adversas. Las frecuencias se definen como: raras ($\geq 1/10.000$, $\leq 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición.** Raras: 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, requiriendo asistencia por terceros, 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 Advertencias y precauciones especiales de empleo). Durante la comercialización se han notificado casos de hipoglucemia en pacientes tratados con repaglinida en combinación con metformina o glitazonas. **Trastornos gastrointestinales.** Raras: Dolor abdominal y náuseas. Muy raras: 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 difieren de los efectos observados con otros secretagogos orales de insulina. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.** Raras: 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. Pueden ocurrir muy raramente reacciones de hipersensibilidad generalizada o reacciones inmunológicas tales como vasculitis. **Trastornos oculares.** Muy raras: 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 cardíacos.** Raras: enfermedad cardiovascular. La diabetes tipo 2 está asociada con un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. En un estudio epidemiológico, se ha informado de una incidencia superior del síndrome coronario agudo, en el grupo tratado con repaglinida. Sin embargo, la causalidad de la relación no se ha establecido. (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Trastornos hepatobiliares.** Muy raras: 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. **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 un efecto hipoglucemiante exagerado 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 por vía oral). Los casos más graves de hipoglucemia con convulsiones, pérdida de consciencia o coma, deben tratarse con glucosa intravenosa. **Incompatibilidades:** No procede. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dinamarca. **FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:** 06/2007. **PRESENTACIÓN Y PVP:** Prandin 0,5 mg comprimidos: envase con 90 comprimidos, PVPIVA: 18,33 euros. Prandin 1 mg comprimidos: envase con 90 comprimidos, PVPIVA: 19,00 euros. Prandin 2 mg comprimidos: envase con 90 comprimidos, PVPIVA: 19,79 euros. **CONDICIONES DE DISPENSACIÓN:** Con receta médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud con aportación reducida.

BIBLIOGRAFÍA: **1)** Schmitz O, Lund S, Andersen PH, Jonler M, Porksen B, Optimizing insulin secretagogue therapy in patients with type 2 diabetes. A randomized double-blind study with repaglinide. *Diabetes Care* 2002; 25 (2): 342-346. **2)** O E Johansen, K I Birkeland, Defining the Role of Repaglinide in the Management of Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007; 7 (5). **3)** Van Gaal LF, Van Acker KL, De Leeuw IH. Repaglinide improves blood glucose control in sulphonylurea-naïve type 2 diabetes. *Diabetes Research in Clinical Practice* 2001; 53 (3): 141-8. **4)** Moses S, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, Donnelly T, Moffit P, Hopkins H. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glyemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22(1):199-24. **5)** Ozbeck M, Erdogan M, Karadenoz M, et al. Prandial repaglinide decreases exogenous insulin requirements and HbA1c in type 2 diabetic patients taking insulin treatment. *Acta Diabetol* 2006; 43: 148-51. **6)** FT Prandin. **7)** Hasslacher C; Multinacional Repaglinide Renal Study Group. Safety and efficacy of repaglinide in type 2 diabetic patients with and without impaired renal function. *Diabetes Care* 2003; 26 (3): 886-91. **8)** Marbury TC, Ruckle JL, Hatorpt V, Andersen MP, Nielsens KK, HUang WC, Strange P, Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clinical pharmacology and therapeutics* 2000; 67 (1): 7-15. **9)** Turk T, Pietruck F, Dolff S, Kribben A, Janssen OE, Mann K, Philipp T, Heemann U, Witzket O. Repaglinide in the management of new-onset diabetes after renal transplantation. *American Journal of Transplantation* 2006; 6(4):842-6. **10)** Moses R. A review of clinical experience with the prandial glucose regulator, repaglinida, in the treatment of type 2 diabetes. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2000; 1.



En diabetes tipo 2

PRANDIN[®]

Repaglinida

Restablece el perfil fisiológico de la secreción de insulina⁽¹⁾

**APORTANDO
FLEXIBILIDAD**



EFICACIA⁽²⁻⁵⁾ **Y SEGURIDAD...**^(2, 6-10)
**...CON INDEPENDENCIA DE LA
FUNCIÓN RENAL DEL PACIENTE**⁽⁷⁾

Más información sobre diabetes tipo 2 en:

www.dmtipo2.com



GRUPO
MENARINI

www.menarini.es