Repaglinida, un nuevo antidiabético oral

J. M^a. CALVO ROMERO, E. M^a. LIMA RODRÍGUEZ
Servicio de Medicina Interna.
Unidad Docente de Medicina Familiar y Comunitaria.
Hospital Regional Universitario Infanta Cristina. Badajoz.

Repaglinide, a new oral antidiabetic agent

RESUMEN

En los últimos años el arsenal de fármacos orales útiles en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 se ha ampliado. La repaglinida es el primero de una nueva clase de antidiabéticos orales derivados del ácido benzoico, no pertenecientes al grupo de las sulfonilureas, con acción estimuladora de la secreción de insulina. La repaglinida mejora la regulación de la glucemia prandial, al corregir la secreción disminuida y retrasada de insulina relacionada con las comidas en los diabéticos tipo 2. Utilizada en monoterapia tiene una eficacia similar a las sulfonilureas o a la metformina en reducir la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada.

Palabras clave: Repaglinida. Antidiabéticos orales. Diabetes mellitus tipo 2.

ABSTRACT

The arsenal of oral agents with usefulness in the treatment of type 2 diabetes mellitus has been extended in the last few years. Repaglinide is the first of a new class of oral antidiabetic agents that are benzoic acid derivatives, which is a nonsulfonylurea insulin secretagogue. Repaglinide improves the prandial glucose regulation, restoring the diminished and delayed insulin secretion related with the meals in type 2 diabetic patients. When used as monotherapy, the decreases in fasting plasma glucose and glycosylated hemoglobin is similar to those observed with sulfonylureas or metformin.

Key words: Repaglinide. Oral antidiabetic agents. Type 2 diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 2 presentan diferentes grados de resistencia a la insulina y una función alterada de la célula beta pancreática con el consiguiente déficit de insulina¹. No se conoce qué evento, la resistencia a la insulina o el déficit de insulina, inicia la cascada que finalmente lleva a una DM tipo 2 manifiesta¹⁻³. La repaglinida es el primero de una nueva clase de antidiabéticos orales derivados del ácido benzoico, no pertenecientes al grupo de las sulfonilureas, que estimula la secreción de insulina, y que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la DM tipo 2^{4,5}. En este trabajo revisamos las características y eficacia de la repaglinida.

MECANISMO DE ACCIÓN

El aumento de la secreción de insulina en relación con las comidas está disminuido y retrasado en la DM tipo 2¹. Esto lleva a un aumento de glucemia postprandial y a un control metabólico alterado. Elevaciones agudas y repetidas de la glucemia postprandial pueden dar lugar a la glicación no enzimática de importantes proteínas y a la formación de radicales libres, lo que probablemente tiene un papel etiopatogénico importante en el desarrollo de las complicaciones microvasculares y macrovasculares de la DM^{6,7}. El nuevo concepto de regulación de la glucemia prandial (RGP) consiste en la restauración o mejoría de la secreción de insulina en relación con las comidas⁸. La repaglinida es un de-

rivado del ácido benzoico estructuralmente relacionado con la meglitinida, no perteneciente al grupo de las sulfonilureas, que estimula la secreción de insulina, mejorando la RGP^{4,9,10}. Tiene una configuración en forma de U similar a la que presentan sulfonilureas como la glibenclamida y la glimepirida¹¹. Se une al menos a 2 receptores de la célula beta pancreática¹². Uno de ellos es un receptor con una alta afinidad por la repaglinida y una baja afinidad por las sulfonilureas, y el otro es un receptor con una alta afinidad por las sulfonilureas y una baja afinidad por la repaglinida¹². La repaglinida causa el cierre de los canales de potasio ATP-sensibles de la célula beta pancreática^{13,14}. Esto da lugar a la despolarización de la célula beta y a la apertura de los canales de calcio voltaje-sensibles, que permite el flujo hacia el interior celular de iones calcio extracelulares. El aumento del calcio intracelular estimula la secreción de insulina. No obstante, se ha sugerido que la capacidad ionofórica de la repaglinida puede no ser un mecanismo determinante en su acción liberadora de insulina¹⁵. La repaglinida tiene una acción insulínica¹⁶, aumenta la secreción de insulina y de somatostatina, pero no causa una indeseable estimulación de la liberación de glucagón¹⁷. No estimula la liberación de insulina en ausencia de glucosa exógena y no inhibe la biosíntesis de proinsulina^{5,12-14}. Se desconoce si el efecto estimulador de la secreción de insulina de la repaglinida es aditivo al de las sulfonilureas.

FARMACOCINÉTICA

La repaglinida administrada por vía oral es rápidamente absorbida en 30-60 minutos, y presenta una rápida eliminación plasmática, con una vida media plasmática de aproximadamente 1 hora^{18,19}. Es inactivada en el hígado, y más del 90% se excreta en la bilis en forma de metabolitos inactivos^{19,20}. El principal metabolito es el ácido dicarboxílico²¹. Una dosis de 2 mg de repaglinida 4 veces al día no da lugar a acumulación²¹. Por su conducta farmacocinética, la repaglinida causa una rápida pero breve liberación de insulina. La farmacocinética en los ancianos es similar^{19,20}.

EFICACIA CLÍNICA

La repaglinida utilizada en monoterapia tiene una eficacia similar a las sulfonilureas o a la metformina en reducir la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada (HbA1c). En diabéticos tipo 2 tratados previamente únicamente con dieta, la repaglinida reduce la glucemia basal en 50-60 mg/dl y la HbA1c en 1,7-1,9 puntos^{22,23}. En un estudio multicéntrico randomizado a doble ciego con un año de seguimiento de 576 pacientes con DM ti-

po 2 de más de 6 meses de evolución desde el diagnóstico, la repaglinida mostró una eficacia similar a la gliburida, disminuyendo la glucemia basal 34-47 mg/dl y la HbA1c 1,5-1,8 puntos²⁴. En otro estudio multicéntrico randomizado a doble ciego con un año de seguimiento de 424 diabéticos tipo 2 con una media de 8 años desde el diagnóstico de su DM y en su mayor parte tratados previamente con antidiabéticos orales, la HbA1c sólo disminuyó 0,58 puntos en los tratados con repaglinida, descenso similar al conseguido con la gliburida, con una incidencia similar de hipoglucemia en ambos grupos²⁵. En este mismo estudio, en los pacientes previamente tratados únicamente con dieta, la HbA1c disminuyó 2,4 puntos en el grupo de la gliburida y 1 punto en el grupo de la repaglinida²⁵.

En un estudio de 12 semanas comparando la repaglinida y la glibenclamida en 44 diabéticos tipo 2 tratados previamente con sulfonilureas, la repaglinida disminuyó más la glucemia postprandial pero menos la glucemia basal que la glibenclamida²⁶. En otro estudio de 14 semanas de 195 pacientes con DM tipo 2 previamente tratados con antidiabéticos orales, la repaglinida fue similar en tolerancia y eficacia a la glibenclamida, con la salvedad de que la repaglinida redujo más la glucemia 2 horas postprandial (147 mg/dl vs 165 mg/dl), aunque sin alcanzar significación estadística²⁷. Otro estudio randomizado de 18 semanas demostró la eficacia de la repaglinida frente a placebo en reducir la glucemia basal y postprandial²⁸. La repaglinida no modifica de manera significativa los niveles plasmáticos de lípidos²²⁻²⁸.

El efecto de la repaglinida es aditivo al de la metformina. En diabéticos tipo 2 tratados previamente con metformina con un control metabólico inadecuado, la asociación de repaglinida consiguió reducir la glucemia basal 40 mg/dl y la HbA1c 1,4 puntos, siendo esta asociación superior en eficacia a la monoterapia con metformina o repaglinida²⁹.

INDICACIONES

La repaglinida ha sido recientemente comercializada en España. Sus indicaciones son similares a las de las sulfonilureas. La repaglinida está indicada en el tratamiento de pacientes con DM tipo 2 en los que la dieta y el ejercicio físico no consiguen un control adecuado de la glucemia^{4,30}. Es unas 2 veces más cara que las sulfonilureas de segunda generación y algo más cara que la metformina.

La asociación de repaglinida y metformina puede conseguir un control metabólico adecuado en pacientes con DM tipo 2 no controlados con monoterapia²⁹. No existen datos por el momento sobre la eficacia y seguridad de la asociación de la repagli-

Tabla I

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS ORALES UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2				
	Sulfonilureas	Metformina	Acarbosa	Repaglinida
Mecanismos de acción	Aumentan la secreción de insulina	Disminuye la producción hepática de glucosa, aumenta la sensibilidad a la insulina	Enlentece la absorción gastrointestinal de glucosa	Aumenta la secreción de insulina
Disminución de la glucemia basal (mg/dl)	60-70	60-70	20-30	50-60
Disminución de la HbA1c (puntos de %)	1,5-2	1,5-2	0,7-1	1,7-1,9
Triglicéridos	Sin efecto	Disminución	Disminución leve	Sin efecto
Colesterol-HDL	Sin efecto	Aumento ligero	Sin efecto	Sin efecto
Colesterol-LDL	Sin efecto	Disminución	Sin efecto	Sin efecto
Peso corporal	Aumento	Disminución	Sin efecto	Aumento
Insulina plasmática	Aumento	Disminución	Sin efecto	Aumento
Efectos adversos	Hipoglucemia	Digestivos, acidosis láctica (rara)	Digestivos	Hipoglucemia
Coste	Menor coste	2 veces el de las sulfonilureas	2 veces el de las sulfonilureas	2 veces el de las sulfonilureas

nida con sulfonilureas, acarbosa o insulinoterapia.

La repaglinida puede utilizarse en alérgicos a sulfamidas, a diferencia de las sulfonilureas. Debido a su farmacocinética, la repaglinida no está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal, al contrario que las sulfonilureas. En pacientes con hepatopatía, se recomienda una titulación de la dosis más lenta.

DOSIFICACIÓN Y EFECTOS SECUNDARIOS

La dosis de inicio de la repaglinida es 0,5 mg vía oral, tomada 15 minutos antes de cada comida. En pacientes previamente tratados con otros antidiabéticos orales sin un control adecuado, se puede comenzar con una dosis de 1-2 mg antes de cada comida. La dosis máxima es 4 mg antes de cada comida en hasta un máximo de 4 comidas al día (16 mg/día). El aumento de la dosis se puede realizar semanalmente. Una dosis de 1 mg de repaglinida tres veces al día produce un 90% del efecto máximo reductor de la glucemia²². El tratamiento con una dosis de repaglinida antes de cada comida consigue un control glucémico similar independientemente del número de comidas realizadas al día, es bien tolerado, y permite un estilo de vida más flexible a los pacientes diabéticos tipo 2³¹.

La hipoglucemia y el aumento de peso son los únicos efectos adversos que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes tratados con repaglinida que en los que reciben placebo³². Probable-

mente, la repaglinida causa menos hipoglucemias y de menor severidad que las sulfonilureas²²⁻²⁷. El riesgo de hipoglucemia en los diabéticos tipo 2 tratados con repaglinida que omiten o retrasan una comida parece ser menor que en los tratados con sulfonilureas. En un estudio de 43 pacientes, los diabéticos tratados con gliburida que suprimieron una comida presentaron un descenso de la glucemia mínima de 77 a 61 mg/dl, mientras que en los tratados con repaglinida no hubo cambios en la glucemia mínima³³. La repaglinida se asocia a un aumento de peso de aproximadamente un 3%²²⁻²⁸. En pacientes tratados previamente con sulfonilureas, el cambio a repaglinida no causa aumento de peso²⁴.

CONCLUSIONES

La repaglinida es un fármaco eficaz y seguro en el tratamiento de la DM tipo 2. La eficacia de la repaglinida en reducir la glucemia basal y la hemoglobina glucosilada es similar a la de las sulfonilureas o la metformina. Puede utilizarse en alérgicos a sulfamidas, a diferencia de las sulfonilureas. Posibles ventajas de la repaglinida frente a las sulfonilureas son un menor riesgo de hipoglucemia en los pacientes que omiten o retrasan una comida, y un menor riesgo de hipoglucemia en general, por lo que podría estar especialmente indicada en pacientes diabéticos tipo 2 poco disciplinados o con dificultades para seguir un régimen regular de comidas.

En la tabla I se comparan las características de la repaglinida con los otros antidiabéticos orales disponibles en España. La repaglinida es una buena opción terapéutica a considerar en la gran población de diabéticos tipo 2 que atendemos tanto en Atención Especializada como en Atención Primaria.

CORRESPONDENCIA:

J. M^a. Calvo Romero
Héroes de Cascorro 9-3^o-A
06004 Badajoz

Bibliografía

1. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of non-insulin dependent diabetes mellitus (NIDDM): a balanced overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 318-68.
2. Polonsky KS. Lilly Lecture 1994. The b-cell in diabetes: from molecular genetics to clinical research. *Diabetes* 1995; 44: 705-17.
3. Saad MF, Knowler WC, Pettitt DJ, Nelson RG, Mott DM, Bennett PH. Sequential changes in serum insulin concentration during development of non-insulin-dependent diabetes. *Lancet* 1989; 1: 1356-9.
4. Malaisse WJ. Stimulation of insulin release by non-sulfonylurea hypoglycemic agents: the meglitinide family. *Horm Metab Res* 1995; 27: 263-6.
5. DeFronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *An Intern Med* 1999; 131: 281-303.
6. King GL, Banskota NK. Mechanisms of diabetic microvascular complications. En: Khan CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus* (13^a ed.). Philadelphia: Lea & Febiger 1994; 631-47.
7. Chait A, Bierman EL. Pathogenesis of macrovascular disease in diabetes. En: Khan CR, Weir GC, eds. *Joslin's Diabetes Mellitus* (13^a ed.). Philadelphia: Lea & Febiger 1994; 648-59.
8. Lefebvre PJ, Scheen AJ. Glucose metabolism and the postprandial state. *Eur J Clin Invest* 1999; 29 (Suppl 2): 1-6.
9. Owens DR. Repaglinide-prandial glucose regulator: a new class of oral antidiabetic drugs. *Diabet Med* 1998; 15 (Suppl 4): 28-36.
10. Mooradian AD, Thurman JE. Drug therapy of postprandial hyperglycaemia. *Drugs* 1999; 57: 19-29.
11. Lins L, Brasseur R, Malaisse WJ. Conformational analysis of non-sulfonylurea hypoglycemic agents of the meglitinide family. *Biochem Pharmacol* 1995; 50: 1879-84.
12. Fuhlendorff J, Rorsman P, Kofod H, Brand CL, Rolin B, Mackay P, et al. Stimulation of insulin release by repaglinide and glibenclamide involves both common and distinct processes. *Diabetes* 1998; 47: 345-51.
13. Malaisse WJ. Repaglinide, a new oral antidiabetic agent: a review of recent preclinical studies. *Eur J Clin Invest* 1999; 29 (Suppl 2): 21-9.
14. Malaisse WJ. Mechanism of action of a new class of insulin secretagogues. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 (Suppl 4): 140-3.
15. Bakkali-Nadi A, Malaisse-Lagae F, Malaisse WJ. Ionophoretic activity of meglitinide analogues. *Diabetes Res* 1994; 27: 61-71.
16. Bakkali-Nadi A, Malaisse-Lagae F, Malaisse WJ. Insulinotropic action of meglitinide analogs: concentration-response relationship and nutrient dependency. *Diabetes Res* 1994; 27: 81-7.
17. Leclercq-Meyer V, Ladriere L, Fuhlendorff J, Malaisse WJ. Stimulation of insulin and somatostatin release by two meglitinides analogs. *Endocrine* 1997; 7: 311-7.
18. Hatorp V, Oliver S, Su CA. Bioavailability of repaglinide, a novel antidiabetic agent, administered orally in tablet or solution form or intravenously in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36: 636-41.
19. Hatorp V, Huang WC, Strange P. Repaglinide pharmacokinetics in healthy young adult and elderly subjects. *Clin Ther* 1999; 21: 702-10.
20. Hatorp V, Huang WC, Strange P. Pharmacokinetic profiles of repaglinide in elderly subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1475-8.
21. van Heiningen PN, Hatorp V, Kramer Nielsen K, Hansen KT, van Lier JJ, De Merbel NC, et al. Absorption, metabolism and excretion of a single oral dose of (14)C-repaglinide during repaglinide multiple dosing. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 521-5.
22. Schwartz SL, Goldberg RB, Strange P. Repaglinide in type 2 diabetes: a randomized, double blind, placebo-controlled, dose-response study. Repaglinide Study Group (Abstract). *Diabetes* 1998; 47 (Suppl 1): A98.
23. Berger S, Strange P. Repaglinide, a novel and hypoglycemic agent in type 2 diabetes mellitus: a randomized, placebo-controlled, double-blind, fixed-dose study. Repaglinide Study Group (Abstract). *Diabetes* 1998; 47 (Suppl 1): A18.
24. Marbury T, Huang WC, Strange P, Lebovitz H. Repaglinide versus glyburide: a one-year comparison trial. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 43: 155-66.
25. Wolffenbuttel BH, Landgraf R. A 1-year multicenter randomized double-blind comparison of repaglinide and glyburide for the treatment of type 2 diabetes. Dutch and German Repaglinide Study Group. *Diabetes Care* 1999; 22: 463-7.
26. Wolffenbuttel BH, Nijst L, Sels JP, Menheere PP, Muller PG, Kruseman AC. Effects of a new oral hypoglycaemic agent, repaglinide, on metabolic control in sulphonylurea-treated patients with NIDDM. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 113-6.
27. Landgraf R, Bilo HJ, Muller PG. A comparison of repaglinide and glibenclamide in the treatment of type 2 diabetic patients previously treated with sulphonylureas. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 165-71.
28. Goldberg RB, Einhorn D, Lucas CP, Rendell MS, Damsbo P, Huang WC, et al. A randomized placebo-controlled trial of repaglinide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 1897-903.
29. Moses R, Slobodniuk R, Boyages S, Colagiuri S, Kidson W, Carter J, et al. Effect of repaglinide addition to metformin monotherapy on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22: 119-24.
30. Gomis R. Repaglinide as monotherapy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1999; 107 (Suppl 4): 133-5.
31. Damsbo P, Marbury TC, Hatorp V, Clauson P, Muller PG. Flexible prandial glucose regulation with repagli-