



Butlletí d'informació terapèutica

Vol. 14, núm. 5. 2002. ISSN 0213-7801
ISSN 1579-9441 (Internet)

Nous antidiabètics orals: nateglinida i pioglitazona

La diabetis *mellitus* és una malaltia crònica d'elevada prevalença i morbimortalitat; genera una demanda assistencial considerable i suposa un alt cost sanitari. És un dels principals factors de risc de malaltia cardiovascular. El seu tractament va orientat a prevenir les complicacions a llarg termini, per tal de reduir la morbimortalitat associada. El tractament de la **diabetis tipus 1** es basa en la dieta i la insulina. En els pacients amb **diabetis tipus 2** en els quals no hi ha bona resposta amb un tractament dietètic acompanyat d'exercici físic, està indicat un tractament amb un antidiabètic oral. Es disposa de diversos fàrmacs amb mecanismes d'acció diferents (vegeu el quadre). El tractament intensiu amb una sulfonilurea o amb metformina s'ha associat a una disminució de les complicacions de la diabetis (*Butll Inf Ter SCS*, 11, 25-27, 1999). Les sulfonilurees, com la glibenclàmida o la glipizida, es consideren els fàrmacs de primera línia si no hi ha excés de pes. Atès que l'eficàcia és similar, cal seleccionar-ne una segons les característiques farmacocinètiques que s'ajustin millor a les necessitats de cada pacient. La metformina estaria indicada en els pacients obesos (IMC —índex de massa corporal— >30) sense insuficiència renal, atès que el risc d'acidosi làctica augmenta en aquesta situació. Els inhibidors de l' α -glucosidasa, com l'acarbose o el miglitol, poden estar indicats en els pacients amb diabetis tipus 2 en els quals la hiperglucèmia no es normalitza amb dieta i una sulfonilurea (*Butll Inf Ter SCS*, 12, 49-51, 2000). La insulina està indicada

quan ha fracassat el tractament amb dieta i antidiabètics orals, si hi ha criteris d'insulinització definitiva (persistència de cetonúria i pèrdua de pes, i presència de complicacions microvasculars i xifres altes d'hemoglobina glicosilada) o, de manera transitòria, durant la gestació i la lactància, així com en situacions d'estrès o malaltia intercurrent.

La **nateglinida** (Starlix®) i la **pioglitazona** (Actos®) són dos nous antidiabètics orals comercialitzats per al tractament de la diabetis *mellitus* tipus 2. La **nateglinida** està indicada, en combinació amb metformina, en pacients amb diabetis tipus 2 que no obtenen una regulació adequada amb una dosi màxima tolerada de metformina sola. La **pioglitazona**, és anàloga a la rosiglitazona, i està autoritzada per al tractament combinat amb metformina (en pacients obesos) o amb una sulfonilurea (quan la metformina no és tolerada o està contraindicada) en pacients amb diabetis tipus 2 en els quals la glucèmia no es normalitza en monoteràpia.

Característiques farmacològiques

La **nateglinida** és estructuralment diferent a les sulfonilurees, però té un mecanisme d'acció similar; estimula la secreció d'insulina pel pàncrees. Després de la seva administració per via oral, que cal fer abans de cada àpat, la nateglinida és ràpidament

absorbida i dóna lloc a un pic d'insulina 2 h després de la seva administració. És metabolitzada al fetge, sobretot pel citocrom CYP2C9 i CYP3A4, i excretada per l'orina; la seva semivida d'eliminació és d'1,5 h. La dosi inicial recomanada és de 60 a 120 mg tres vegades al dia, administrada 30 min abans de cada àpat (dosi màxima 180 mg tres vegades al dia). Cal insistir al pacient que si se salta un àpat, no s'ha de prendre el fàrmac i si se l'oblida, no el pot prendre sol, per tant ha d'esperar a prendre'l en l'àpat següent. En cas d'insuficiència renal o hepàtica lleu o moderada, no cal ajustar la dosi (*Med Lett Drugs Ther*, 43, 29-30, 2001; *Drugs*, 60, 607-615, 2000).

La **pioglitazona**, com la rosiglitazona, pertany al grup de les tiazolidindiones. El seu mecanisme d'acció és semblant al de les biguanides; disminueixen la neoglucogènesi hepàtica i augmenten la sensibilitat de la insulina del múscul i del teixit adipós (*Lancet*, 355, 1008-1010, 2000). S'absorbeix bé per via oral i és metabolitzada a diversos metabòlits actius pels enzims del citocrom P450; té una semivida d'eliminació d'unes 5 h. La dosi recomanada de pioglitazona és de 15-30 mg al dia per via oral (*Drugs*, 60, 333-343, 2000).

Eficàcia

En un estudi de 12 setmanes en 289 pacients amb diabetis de tipus 2 amb una hemoglobina glicosilada (HbA1c) basal mitjana de 8,4%, la **nateglinida** (60 mg o bé 120 mg tres vegades al dia) redueix l'HbA1c en un 0,45% i un 0,62%, respecte de placebo (*Diabetes Care*, 23, 202-207, 2000). En un assaig clínic de 24 setmanes en 701 pacients amb diabetis de tipus 2 (amb una HbA1c mitjana de 8,3-8,4%), la combinació de nateglinida (120 mg tres vegades al dia) amb **metformina** (500 mg tres vegades al dia) va reduir més l'HbA1c (en un 1,9%) que cadascun dels fàrmacs per separat (0,9% amb nateglinida i 1,2% amb metformina) (*Diabetes Care*, 23, 1660-1665, 2000). En un altre assaig clínic de 24 setmanes en 467 pacients diabètics tractats amb dosis altes de metformina (1.000 mg dues vegades al dia), l'addició de nateglinida (60 mg o 120 mg tres vegades al dia) també va reduir més l'HbA1c que la metformina sola (*Diabetes Obes Metab*, 4, 177-186, 2002).

No s'han publicat assaigs clínics comparatius amb repaglinida; només es disposa d'un estudi en

voluntaris sans, en el qual el pic d'insulina postprandial després d'una dosi única de 120 mg de nateglinida va ser més precoç que després d'una dosi de 2 mg de repaglinida (*Diabetes Care*, 24, 73-77, 2001). Tampoc no s'ha comparat l'eficàcia de la combinació de metformina i nateglinida amb la de metformina i una sulfonilurea.

En un assaig clínic en 408 pacients amb diabetis tipus 2, la **pioglitazona** (15-45 mg al dia) va reduir en un 1,6% l'HbA1c, en comparació de placebo (*Diabetes Care*, 23, 1605-1611, 2000). En dos assaigs clínics de 16 setmanes de durada es va avaluar si la combinació de pioglitazona amb metformina o amb una sulfonilurea oferia avantatges en pacients amb diabetis tipus 2 mal regulats amb monoteràpia. El primer, en 328 pacients obesos o amb excés de pes mal regulats amb metformina sola, l'addició de pioglitazona (30 mg al dia) va reduir l'HbA1c en un 0,83%, en comparació de la metformina sola (*Clin Ther*, 22, 1395-1409, 2000). En l'altre estudi, en 560 pacients en els quals la glucèmia no es normalitzava amb una sulfonilurea, l'addició de 15 mg al dia de pioglitazona va reduir l'HbA1c en un 0,9% i la de 30 mg al dia de pioglitazona la va reduir en un 1,3% (*Am J Med*, 111, 10-17, 2001). En ambdós estudis les xifres de triglicèrids van ser un 16-26% més baixes i les d'HDL un 6-13% més altes en els pacients tractats amb la combinació que en els tractats amb metformina o la sulfonilurea en monoteràpia; no hi va haver diferències en les concentracions de colesterol total ni en les d'LDL.

Efectes adversos i interaccions

La **nateglinida** pot produir hipoglucèmia, que pot cursar amb sudoració, tremolor, mareig i astènia. No s'ha establert la seva seguretat durant la gestació i la lactància. El risc d'hipoglucèmia pot augmentar quan s'administra juntament amb IECA o amb inhibidors de l'enzim CYP2C9, com els antifúngics imidazòlics.

Les reaccions adverses més freqüents de la **pioglitazona** són l'augment de pes (d'un 5% en 6 mesos), anèmia, retenció de líquids i edemes (en un 5% dels pacients). En tractaments combinats s'han descrit cefalea, mareig, fatiga i hipoglucèmia (en combinació amb una sulfonilurea). També pot produir artràlgia, trastorns visuals, flatulència, impotència, sudoració, hematúria i proteinúria. Atès

que produeix retenció de líquids, pot precipitar o descompensar un quadre d'insuficiència cardíaca; està contraindicada en pacients amb antecedent o que presenten insuficiència cardíaca. La seva combinació amb insulina s'ha associat amb insuficiència cardíaca i està contraindicada. També està contraindicada durant la gestació, la lactància i en menors de 18 anys (*Butlletí Groc*, 14, 5-7, 2001).

La troglitazona, la primera tiazolidindiona, va ser retirada del mercat a Europa i als Estats Units a causa del risc d'hepatotoxicitat greu associada al seu ús. Tot i que en els assaigs clínics no s'havien descrit casos greus d'hepatotoxicitat amb rosiglitazona i amb pioglitazona, se n'ha publicat algun cas amb ambdós fàrmacs (*Ann Intern Med*, 136, 449-452, 2002). Abans d'iniciar el tractament amb aquests fàrmacs es recomana determinar els enzims hepàtics, i després cada dos mesos durant el primer any; cal interrompre'l en cas d'hipertransaminèmia de més de tres vegades el normal. Estan contraindicades en cas d'alteració hepàtica.

Conclusió

La **nateglinida** és un hipoglucemiant d'acció curta que no està indicada en monoteràpia. És menys eficaç que la metformina o les sulfonilurees per reduir l'hemoglobina glicosilada (HbA1c). Tot i que en els pacients amb diabetis de tipus 2 que no es

regulen de manera adequada amb metformina, l'addició de nateglinida redueix més l'HbA1c que la metformina sola, no s'ha comparat aquesta combinació amb el tractament combinat de metformina i una sulfonilurea. Tampoc no s'han publicat assaigs clínics comparatius amb repaglinida ni amb altres fàrmacs que redueixen la glucèmia postprandial, com l'acarbosa o el miglitol.

La **pioglitazona** és una nova tiazolidindiona que en estudis a curt termini en pacients que no es regulen de manera adequada amb metformina o amb una sulfonilurea, la seva combinació amb un d'aquests fàrmacs s'ha associat a una reducció més profunda de l'HbA1c. No obstant, manquen assaigs clínics comparatius d'aquestes combinacions amb el tractament combinat de metformina i una sulfonilurea en els pacients en els quals la glucèmia no es normalitza amb monoteràpia. Pot produir edemes i retenció de líquids, i precipitar o descompensar un quadre d'insuficiència cardíaca; està contraindicada en pacients amb antecedent o que presenten insuficiència cardíaca. També està contraindicada la seva combinació amb insulina i en pacients amb alteració hepàtica.

No s'ha establert l'eficàcia i la seguretat a llarg termini de nateglinida i pioglitazona, i són fàrmacs més cars. En els estudis fets fins ara no s'ha demostrat que previnguin les complicacions associades a la diabetis.

Quadre. Hipoglucemiant orals disponibles per al tractament de la diabetis mellitus de tipus 2 segons el seu mecanisme d'acció (*JAMA*, 287, 360-372, 2002).

Retarden l'absorció de glucosa

- Inhibidors de l' α -glucosidasa (acarbosa, miglitol)

Estimulen la secreció d'insulina

- Sulfonilurees (glibenclàmida)
- Altres secretagogs o anàlegs de la meglitinida (repaglinida, nateglinida)

Disminueixen la resistència a la insulina

- Biguanides (metformina)
- Tiazolidindiones (rosiglitazona, pioglitazona)

Cost del tractament amb alguns hipoglucemians orals

fàrmac	dosi diària	cost diari (€)	Cost de 30 dies de tractament (€)
glibenclàmida	10 mg	0,08	2,6
glipizida	10 mg	0,14	4,2
metformina	1700 mg	0,14	4,2
glicazida	160 mg	0,23	6,9
acarbossa	300 mg	0,83	24,9
miglitol	300 mg	0,75	22,5
repaglinida	3 mg	0,7	21
nateglinida ^a	180 mg	1,43	42,9
rosiglitazona ^a	4 mg	1,51	45,3
pioglitazona ^a	15 mg	1,51	45,3

^a Atés que només estan aprovades en combinació, s'hauria de sumar el cost de la combinació amb una sulfonilurea o amb metformina

Data de redacció: **octubre de 2002**

Butlletí d'informació terapèutica del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.

Director Eugeni Sedano i Monasterio. **Subdirector** Joan Serra i Manetas. **Coordinadora** Neus Rams i Pla.

Redacció Fundació Institut Català de Farmacologia. **Redactor en cap** Joan-Ramon Laporte i Roselló. **Redactora** Montserrat Bosch i Ferrer.

Comitè científic Rafael Albertí, Joan Altimiras, Montserrat Bosch, Fina Camós, Arantxa Catalán, Joan Costa, Eduard Diogène, Begoña Eguileor, M^a José Gaspar, Antoni Gilabert, Julio González, Joan-Ramon Laporte, Carles Llor, Rosa Madrudejos, M^a Antònia Mangués, Rosa Monteserín, Neus Rams, Pau Salvà, Emília Sánchez, Joan Serra.

Secretària tècnica Adela Perisé i Piquer

Composició i impressió Ampans - Dip. Legal B. 16.177-87

ISSN 0213-7801

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Subdirecció General de Farmàcia i Productes Sanitaris**, Gran Via de les Corts Catalanes, 587, 08007 Barcelona.

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:
<http://www.gencat.es/sanitat> (Apartat de Farmàcia - Informació per als professionals)