

## Influencia del horario de administración en el efecto de los antidiabéticos. Cronofarmacología de la repaglinida

Jaime Carranza Madrigal, Sonia María López Correa

### RESUMEN

**Antecedentes:** la cronofarmacología estudia la influencia del momento de administración de los fármacos en sus efectos. Los medicamentos antidiabéticos, generalmente, se prescriben a la misma dosis con independencia de la hora del día y sólo se ajustan según la cantidad de alimentos consumidos y la eficacia terapéutica. Sin embargo, desconocemos la cronofarmacología de los antidiabéticos.

**Objetivo:** determinar la influencia de la hora de administración en el efecto hipoglucemiante de repaglinida en voluntarios sanos.

**Material y método:** estudio comparativo, con asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, de 1 mg de repaglinida administrada cinco minutos antes del desayuno, comida y cena estandarizados en cuanto a composición y aporte calórico de 440 Kcal. Se midió la glucemia capilar antes y a las 2 h de cada alimento con un glucómetro validado.

**Resultados:** con el placebo, la glucemia se incrementó significativamente a las dos horas de la comida y la cena, sin cambios tras el desayuno. La repaglinida redujo de manera importante las concentraciones de glucosa a las dos horas de los dos alimentos; su efecto fue mucho mayor en el desayuno y la comida que en la cena. La magnitud del efecto de repaglinida se asoció con la glucemia previa al desayuno y la comida, pero no con la cena.

**Conclusiones:** la repaglinida tiene un efecto hipoglucemiante aproximadamente del doble en el desayuno y la comida respecto de la cena.

**Palabras clave:** cronofarmacología, diabetes, repaglinida.

### ABSTRACT

**Background:** The chronopharmacology studies the influence of timing of administration of drugs on their effects. The antidiabetic medications usually are prescribed at the same dose regardless of time of day and only adjusted according to the amount of food consumed and therapeutic efficacy. However we do not know the chronopharmacology of antidiabetic drugs.

**Objective.** To determine the influence of time of administration on hypoglycaemic effect of repaglinide in volunteers.

**Method:** Comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled trial, in which 1 mg of repaglinide was administered 5 min before breakfast, lunch and dinner. All meals were standardized in composition and caloric intake to 440 kcal. Capillary blood glucose was measured before and 2 hours of each meal with a validated glucometer.

**Results:** With placebo there was a significantly increase in blood glucose two hours after lunch and dinner, without any change after breakfast. Repaglinide significantly lowered glucose concentrations after two hours of the three meals, its effect was significantly greater in the breakfast and lunch than dinner. The magnitude of the effect of repaglinide was associated with blood glucose level prior to breakfast and lunch but not dinner.

**Conclusions:** Repaglinide has an hypoglycemic effect approximately doubled in the breakfast and lunch over dinner.

**Key Words:** Chronopharmacology, Diabetes, Repaglinide.

\* Internista-farmacólogo clínico.

\*\* Maestra en Ciencias de la Salud.  
Clínica Cardiometabólica, Escuela de Enfermería y Salud Pública,  
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia,  
Michoacán.

Correspondencia: Dr. Jaime Carranza Madrigal. Av. Ventura Puente  
455-B, Chapultepec Norte, Morelia 58260, Michoacán. Correo  
electrónico: jcmavocat@yahoo.com.mx  
Recibido: 8 de agosto 2012. Aceptado: octubre 2012.

Este artículo debe citarse como: Carranza-Madrigal J, López-Correa SM. Influencia del horario de administración en el efecto de los antidiabéticos. Cronofarmacología de la repaglinida. Med Int Mex 2012;28(6):564-567.

www.nietoeditores.com.mx

La cronofarmacología es la rama de la Farmacología que estudia la influencia del momento de administración en el efecto de los fármacos.<sup>1</sup> Este efecto puede modificarse por variaciones de carácter farmacocinético o farmacodinámico<sup>2</sup> a lo largo del día o, incluso, de las semanas, meses o de todo el año. Lo común es que los fármacos antidiabéticos se prescriban en relación con el horario de ingestión de los alimentos, pero poco se sabe acerca de las variaciones circadianas en su efecto que pudieran influir en su eficacia. El objetivo de este estudio fue: determinar la influencia del horario de administración en el efecto de la repaglinida en voluntarios sanos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio experimental, prospectivo, longitudinal, doble ciego, controlado con placebo efectuado en 20 voluntarios, 10 hombres y 10 mujeres cuyas características se muestran en el Cuadro 1. El procedimiento consistió en programar a los voluntarios en un modelo de bloques, a comidas de prueba en tres horarios: desayuno entre las 8:00 y 9:00 h, comida entre las 14:00 y 15:00 h y cena entre las 20:00 y 21:00 h, con un intervalo mínimo entre ellas de 72 horas y en dos condiciones experimentales: cinco minutos después de recibir repaglinida 1 mg por vía oral o placebo en presentación farmacéutica idéntica. La comida de prueba consistió en 200 mL de leche entera, 180 mL de jugo de naranja y un emparedado de pan blanco con 30 g de jamón y 30 g de mayonesa, en total 440 kcal. Se midieron la glucemia capilar inmediatamente antes de cada alimento y a las dos horas de comenzar el mismo mediante el uso de un glucómetro One Touch® Ultra Smart cuya exactitud se validó previamente.<sup>3</sup>

El estudio fue aprobado por la Comisión de Bioética en la Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas Dr. Ignacio Chávez de la Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

**Cuadro 1.** Características de la población estudiada

Promedio	DE	EE	Máximo	Mínimo	
Edad (años)	19.8	1.02	0.23	23	18
Peso (kg)	60.4	12.6	2.8	82	40
Talla (m)	1.65	0.07	0.01	1.81	1.54
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22.03	3.7	0.85	30.8	16.2
GA mg/dL	80.9	9.4	2.1	106	68

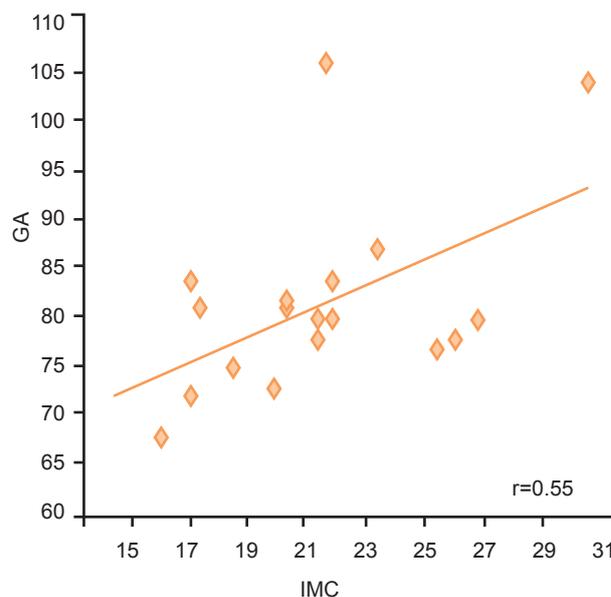
DE = desviación estándar, EE = error estándar, IMC = índice de masa corporal, GA = glucemia de ayuno.

### Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión. Para comparar promedios de variables numéricas continuas se utilizó la prueba de la t de Student pareada. Para establecer asociaciones entre dichas variables se calculó el coeficiente de correlación de Pearson. Se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

La Figura 1 muestra la relación entre los valores del índice de masa corporal y las concentraciones de glucemia en ayuno de los sujetos participantes en el estudio. En ella se observa una relación directa entre este índice ponderal y la glucemia en ayuno.



**Figura 1.** Relación entre el IMC y la glucemia de ayunos de los voluntarios participantes.

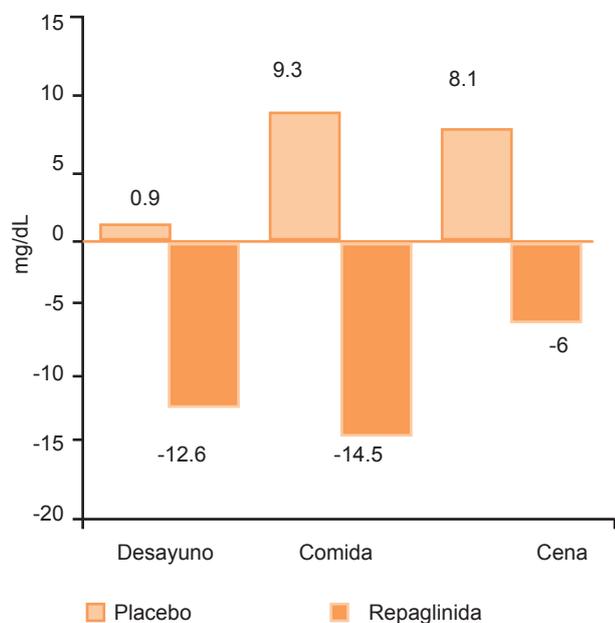
En el Cuadro 2 se muestran las concentraciones séricas de glucosa antes y a las dos horas de cada alimento en las dos condiciones experimentales. Ahí se muestra cómo no hubo diferencias en las concentraciones de glucemia antes de las comidas de prueba en ninguno de los horarios. Cuando los sujetos recibieron repaglinida, hubo descensos significativos en la glucemia a las dos horas de los tres alimentos, con tendencia a menor efecto a las dos horas tras la cena. En quienes ingirieron placebo no hubo incremento de la glucemia a las dos horas del desayuno, mientras que después de la comida y la cena sí hubo aumentos significativos en sus concentraciones séricas.

La Figura 2 muestra las diferencias entre las concentraciones de glucemia antes y después de las comidas de prueba en los tres horarios y las dos condiciones experimentales. En ella se observa que el efecto de la repaglinida a las dos horas postalimento es notablemente menor por las noches respecto a la mañana y el medio día. Mientras

**Cuadro 2.** Concentraciones séricas de glucosa antes y después de los alimentos en las dos condiciones experimentales

	Repaglinida			Placebo		
	Desayuno	Comida	Cena	Desayuno	Comida	Cena
G Pre	80.9±9.4	81.6±9.2	79.05±11.07	80.7±10.6	79.8±10.9	82.5±8.3
G Post	68.3±9.1*	67.1±11.9*	73.05±11.9*	81.6±19.2	89.1±24.7*	90.6±17.7*

Valores mostrados como promedio y desviación estándar. G Pre = glucemia previa, G Post = glucemia 2 h posterior. \* =  $p < 0.05$  vs G pre



\* =  $p < 0.05$  vs comida y cena

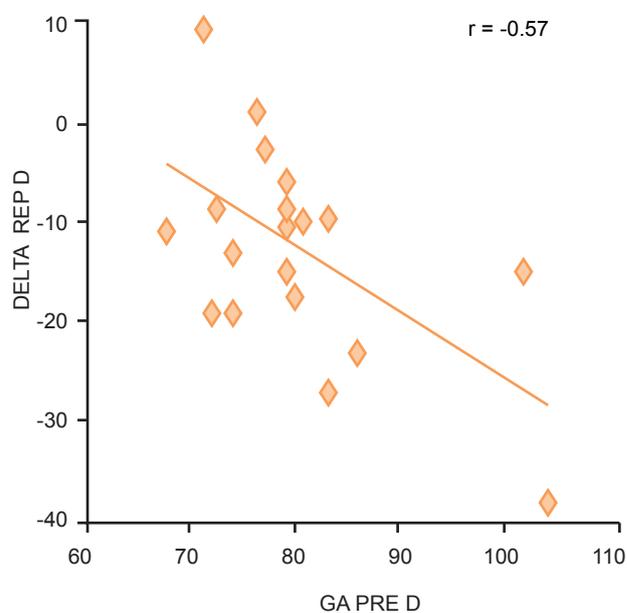
\*\* =  $p < 0.05$  vs desayuno y comida

**Figura 2.** Cambio en la glucemia provocado por los dos tratamientos a las dos horas de los alimentos

que con placebo no hay cambios en la glucemia post desayuno y hubo incrementos muy semejantes tras la comida y la cena. Así mismo, se observó una asociación entre la respuesta a la repaglinida y la concentración sérica de glucosa previa al desayuno (Figura 3) y previa a la comida (Figura 4), misma que se pierde en la cena (Figura 5), donde la magnitud de la glucemia previa al alimento no influyó tanto en la respuesta al fármaco.

## DISCUSIÓN

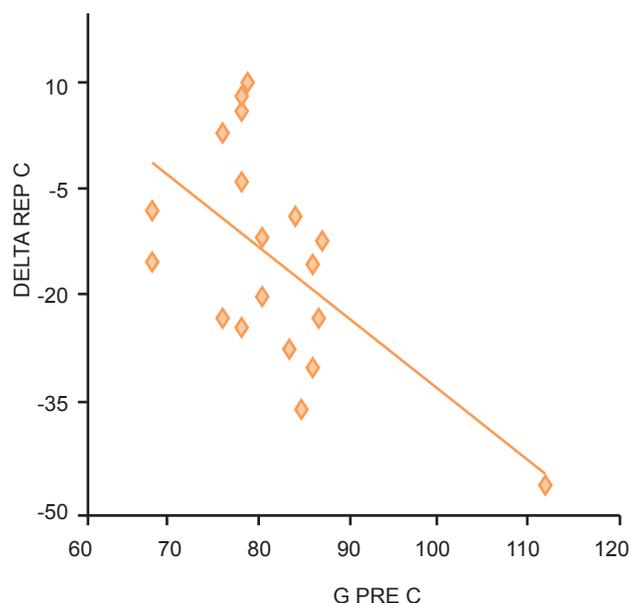
Este estudio muestra cómo en voluntarios jóvenes el desayuno no incrementa la glucemia a las dos horas postprandial; esto se reportó previamente y se ha relacionado con mayor

**Figura 3.** Relación entre el nivel de glucemia previo al desayuno y el cambio inducido por la repaglinida

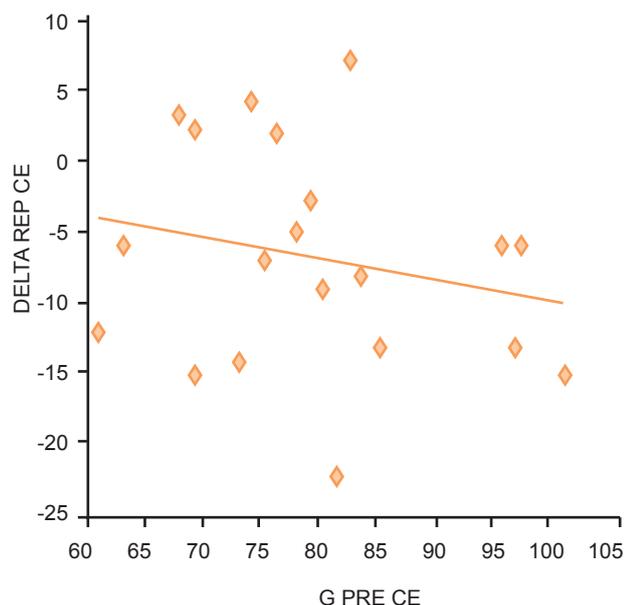
pico de secreción de insulina en respuesta al alimento.<sup>4</sup> Ese patrón de predominio matutino se incrementa en sujetos con obesidad, en hombres y en mujeres.<sup>5</sup>

La repaglinida es un fármaco antidiabético que estimula la secreción pancreática de insulina mediante el cierre de los canales de K de la célula beta pancreática de manera semejante a como lo hacen las sulfonilureas.<sup>6</sup> Sin embargo, su efecto de latencia y duración más cortas representa ventajas con las sulfonilureas tradicionales para el tratamiento de las elevaciones postprandiales de la glucosa.<sup>7</sup> Por tanto, la prescripción habitual de repaglinida a individuos diabéticos es de 1 a 2 mg antes de cada alimento, sin que exista alguna información acerca de variaciones en su efecto con la hora de su administración.

Este reporte es el primero en el que se informa una variación en la eficacia de la repaglinida en diferentes horas del día, independientemente de la carga calórica de los



**Figura 4.** Relación entre la glucemia previa a la comida y el cambio inducido por la repaglinida



**Figura 5.** Relación entre la glucemia previa a la cena y el cambio inducido por la repaglinida

alimentos consumidos y abre un campo de investigación cronofarmacológica para los medicamentos antidiabéticos, para los cuales no se habían informado variaciones de este tipo que influyeran en su prescripción.<sup>8</sup> Nuestros datos sugieren que repaglinida administrada por la noche

tiene solamente el 50% de la eficacia hipoglucemiante mostrada en la mañana y al medio día, situación que debería considerarse al prescribirla como tratamiento de la hiperglucemia postprandial nocturna.

Aunque se utilizó un método de evaluación de glucemia capilar, el dispositivo empleado ha mostrado una exactitud del 98% respecto a mediciones venosas<sup>9</sup> lo que razonablemente apoya la validez de nuestras observaciones. Sin embargo, es necesario realizar este tipo de estudios cronofarmacológicos con otros antidiabéticos y en pacientes con la enfermedad para definir los fármacos y el tipo de enfermo en quienes serían necesarios ajustes en la dosificación en relación con la hora de administración.

## CONCLUSIONES

En sujetos jóvenes no diabéticos un desayuno de 440 kcal no incrementa la glucemia de dos horas postprandial. La repaglinida reduce significativamente la glucemia postprandial en los tres alimentos del día; sin embargo, su efecto en la noche es la mitad del observado por la mañana y al medio día.

## REFERENCIAS

1. Reinberg AE. Concepts in chronopharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992;32:51-66.
2. Lemmer B, Scheidel B, Behne S. Chronopharmacokinetics and chronopharmacodynamics of cardiovascular active drugs: propranolol, organic nitrates, nifedipine. En: Hrushesky WJM, Langer R, Theeuwes F (ed). *Temporal control of drug delivery*. Ann N Y Acad Sci 1991;618:166-181.
3. Clinical accuracy and user acceptance of the OneTouch® UltraSmart™ Blood Glucose Monitoring System. © LifeScan, Inc. 2003 Milpitas, California. Printed in the U.S.A.
4. Iraki L, Bogdan A, Hakkou F, Amrani N, et al. Ramadan Diet Restrictions Modify the Circadian Time Structure in Humans. A Study on Plasma Gastrin, Insulin, Glucose, and Calcium and on Gastric pH. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1261-1273.
5. Heptulla R, Smitten A, Teague B, Tamborlane WV, Yong-Zhan, Caprio S. Temporal Patterns of Circulating Leptin Levels in Lean and Obese Adolescents: Relationships to Insulin, Growth Hormone, and Free Fatty Acids Rhythmicity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:90-96.
6. Hatorp V. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Repaglinide. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 471-483
7. Meneilly GS. Effect of Repaglinide Versus Glyburide on Postprandial Glucose and Insulin Values in Elderly Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Technology & Therapeutics* 2011;13:63-65.
8. Lemmer B. Relevance for Chronopharmacology in Practical Medicine. *Seminars in Perinatology*, 2000;24: 280-290.
9. Rheney CC, Kirk JK. Performance of Three Blood Glucose Meters. *Ann Pharmacother* 2000; 34 : 317-321.