



Sub-estudio
regional del

DIA RAMADAN

*Comentarios:
Dr. Silvio D. Schraier*

La diabetes es una enfermedad crónica de gran prevalencia global, con un incremento estimado del 51% entre 2019 y 2045. El 90% de las personas que padecen diabetes, corresponde al tipo 2.

Está claramente establecida la relación entre el control glucémico y las complicaciones microvasculares.

Sin embargo no es igualmente claro para las complicaciones macrovasculares.

Estudios recientes de resultados cardiovasculares demostraron que el tratamiento intensivo puede causar una incidencia más alta de hipoglucemia severa en comparación con el tratamiento estándar.¹⁻³

La hipoglucemia severa se puede asociar con un mayor riesgo de consecuencias severas como crisis convulsivas, coma, demencia, anomalías en el ECG y arritmias.^{4,5}

La hipoglucemia puede actuar como una barrera para el control glucémico, que puede incluir menor adherencia al tratamiento, mayor temor a la hipoglucemia, menor productividad laboral, menor calidad de vida y menor calidad de vida relacionada con la salud.⁶⁻¹¹

La hipoglucemia, por otra parte puede causar disfunción cognitiva y ésta, a su vez, puede posibilitar más hipoglucemias.³

La causa número uno de hospitalización de las personas con DM es la hipoglucemia.¹²

Algunos eventos relacionados con hipoglucemia son marcadamente más prevalentes en pacientes de edad avanzada que en pacientes más jóvenes.¹³

Los pacientes con mayor riesgo de hipoglucemia son:

- los adultos mayores¹⁴
- los que padecen diabetes de larga evolución¹⁴
- aquellos que regularmente omiten comidas¹⁵
- los que hacen ejercicio¹⁵
- los que toman mayor dosis de su medicamento que la prescrita.¹⁵

Por otro lado, la hipoglucemia reiterada lleva a aumento de peso, entre otras cosas, por mayor ingesta.

El Ramadán es uno de los pilares del Islam e involucra un período de ayuno de comidas y bebidas de 2/3 partes del día diurnas, durante cerca de 30 días en el noveno mes lunar del calendario islámico.

Algunos riesgos incluyen hipoglucemia e hiperglucemia por dosis reducida de antidiabéticos orales alterando los patrones del sueño, los horarios y tipo de las comidas.

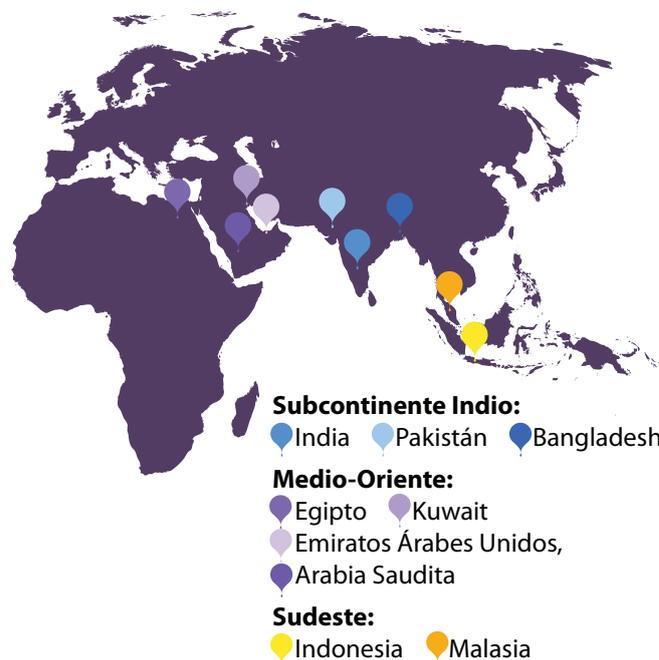
El mundo islámico incluye 1000 millones de personas y hay guías para el tratamiento de las personas con esta religión elaboradas por IDF-DAR (IDF: International Diabetes Federation; DAR: Diabetes And Ramadan)

Las sulfonilureas son antidiabéticos orales, que incrementan la secreción pancreática de insulina, fueron siempre asociadas a mayor riesgo de hipoglucemia durante el ayuno; sin embargo, las de segunda generación son consideradas más seguras. La gliclazida de liberación modificada (MR) actúa liberándose lentamente a lo largo del día, y tiene menor riesgo de hipoglucemia que la glicemipirida, como lo mostró el estudio GUIDE.¹⁶

A diferencia de la glibenclamida, que se une a los receptores pancreáticos SUR1 en forma irreversible, la gliclazida MR, lo hace en forma rápidamente reversible, con lo que se minimiza el riesgo de hipoglucemia. Las guías recientes de su uso de sulfonilureas durante el Ramadán con escasos riesgo de eventos adversos. Las últimas Guías Ramadán, consideran que aquellas personas con DM2 que se sean tratadas con gliclazida MR, tienen un riesgo bajo de eventos hipoglucémicos durante el ayuno de Ramadán.

El **DIA-RAMADAN**¹⁷ es un estudio internacional, multicéntrico, prospectivo y observacional, de la vida real,

en 9 países, agrupados en 3 regiones geográficas y culturalmente distintas:



Estas 3 regiones tienen diferencias horarias y nutricionales. El estudio **DIA-RAMADAN**, realizado en 2019 y publicado en 2020, mostró el buen control glucémico con mínimos eventos hipoglucémicos (EH); se reportaron sólo 2.2% de 1 ó más EH sintomáticos y ninguno severo.

El objetivo de este subestudio¹⁸, publicado en 2021, fue analizar si los resultados positivos del **DIA-RAMADAN** eran relevantes para las 3 subregiones estudiadas.

Se enrolaron 1214 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2), mayores de 18 años, con HbA1c < 9%, tratadas con gliclazida MR (entre 30 y 120 mg) sola o en asociación con otros antidiabéticos orales o inyectables, excepto insulina. (FIGURA 1)

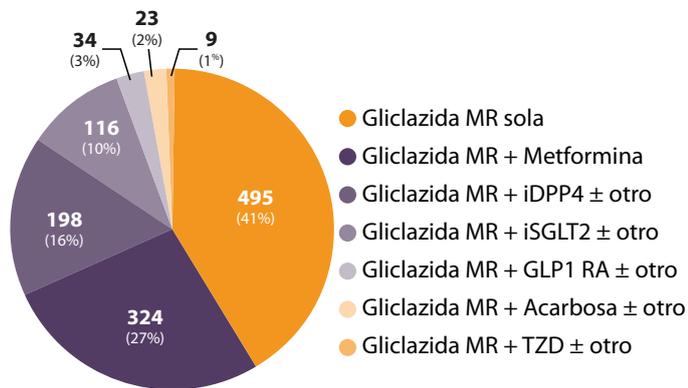
La gliclazida MR está indicada en una única dosis en el desayuno, mientras que según IDF-DAR, en Ramadán, esta toma se desplaza a la noche, coincidente con las únicas ingestas permitidas.

Los pacientes tuvieron 2 visitas:

- Visita 0 (V0) 6 a 8 semanas previas al Ramadán, donde

Figura 1.

Tratamiento antidiabético a nivel basal (v0).



iDPP4= inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4;
GLP RA= agonista del péptido receptor tipo 1 similar al glucagón
MR= liberación modificada;
iSGLT2= inhibidor del cotransportador sodio- glucosa tipo 2
TZD= tiazolidinediona

se realizaba un examen físico y de laboratorio, incluyendo peso corporal, tensión arterial, glucemia y HbA1c, perfil lipídico, hepatograma y se les entregó un diario, dónde debían registrar eventos adversos, cambios de medicación en general y

- Visita 1(V1) 4 a 6 semanas después del Ramadán que dura 4.5 semanas. En ella se evaluaron los mismos parámetros que en la V0 y se evaluaron los eventos adversos diarios.

Los pacientes estaban advertidos de contactarse con su médico ante cualquier evento.

Los puntos finales del estudio eran:

- **Punto final primario:** 1 ó más EH sintomáticos (confirmado o no por glucemia \leq 70 mg/dl)
- **Puntos finales secundarios:** cambios en glucemia de ayuno, HbA1c y peso corporal en las V0 y V1.

RESULTADOS:

Datos Demográficos

Edad: 54 ± 10 años

Género masculino 54.8%

IMC >25 kg/m²

Si bien los pacientes de Medio Oriente recibieron dosis más elevadas de gliclazida MR (90-120 mg/d), los días y horas de ayuno fueron similares y las ingestas fueron \leq 2

comidas/d, y aunque en algunas regiones se consumían más carbohidratos y en otras más grasas, no hubo diferencias en el porcentaje de eventos adversos.

El 80% de pacientes tomaba otro fármaco antidiabético además de gliclazida MR.

La adherencia al tratamiento fue \geq 90%.

- **Punto final primario:** sólo 2.2% de los pacientes reportaron 1 ó más EH sintomáticos y ninguno fue severo
- **Puntos finales Secundarios:** la diferencia de las glucemias en ayunas fue de 135.6 en V0 vs. 131.6 mg/dl en V1 ($P = 0.096$), por lo que la misma, no fue significativa.

La diferencia de HbA1c entre V0 y V1 fue 7.4 vs. 7.0%, respectivamente, ($P < 0.001$) y el descenso de peso entre las V0 y V1 de 84.4 vs. 83.8 kg, ($P < 0.001$), ambas significativas.

Limitaciones:

Algunas limitaciones asociadas del estudio son típicas de aquellos que son observacionales y no comparativas: no hubo grupo control que no recibiese gliclazida MR 60 mg. Todos los pacientes recibían gliclazida MR 60 mg desde 90 días antes, lo que implica buena tolerancia. Dado que los EH eran por autorreporte, existe el riesgo de sub-registro.

CONCLUSIONES

La data indica que la gliclazida MR es segura y eficaz en mantener el buen control glucémico de las personas con DM2, en las 3 regiones estudiadas durante el Ramadán, independientemente de las diferencias geográficas y culturales.

Como se adelantó en el análisis primario del **DIA-RAMADAN**:

- 1) se reportaron sólo 2.2% de eventos hipoglucémicos sintomáticos (confirmados o no) 1 solo evento hipoglucémico confirmado (sintomático o no) y ningún evento hipoglucémico grave.
- 2) no hubo eventos adversos adjudicables a la gliclazida MR.
- 3) Hubo descenso significativo de 0.4% de HbA1c, con $P < 0.001$
- 4) Hubo descenso significativo de 0.500 kg de Peso Corporal, con $P < 0.001$

Bibliografía

1. ACCORD Study Group y cols. *N Engl J Med.* 2008;358:2545–2559.
2. Duckworth W y cols. *N Engl J Med.* 2009;360:129–139.
3. ADVANCE Collaborative Group y cols. *N Engl J Med.* 2008;358:2560–2572.
4. Cryer PE. *J Clin Invest.* 2007;117:868–870.
5. Whitmer RA y cols. *JAMA.* 2009;301:1565–1572.
6. Álvarez Guisasola FA y cols. *Diab Obes Metab.* 2008;10 (suppl 1):25–32.
7. Mohamed M. *Curr Med Res Opin.* 2008;24:507–514.
8. Leiter LA y cols. *Can J Diabetes.* 2005;29:186–192.
9. Pettersson B y cols. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;92:19–25.
10. Álvarez Guisasola F y cols. *Health Qual Life Outcomes.* 2010;8:86–93.
11. Brod M y cols. *Value Health.* 2011;14:665–671.
12. Budnitz et al. *N Engl J Med.* 2011;365:21
13. Matyka K et al. *Diabetes Care.* 1997;20(2):135–141.
14. Henderson JN y cols. *Diabet Med.* 2003;20:1016–1021
15. Miller CD y cols. *Arch Intern Med.* 2001;161:1653–1659
16. Scherthaner G y cols; GUIDE study: *Eur J Clin Invest* 2004;34:535–42.
17. Hassanein M y cols. *Diab Res & Clin Prac* 2010; 163:1–10.
18. Hassanein M y cols. *Diabetes Ther.* 2021; 12, pages 1703–1719

DIAMICRON® MR 60

GLICLAZIDA



Tu compañero de

confianza

para el Tratamiento Esencial de la DT2



Control Glucémico Eficaz: 4 de cada 5 pacientes bajo control en el largo plazo¹



Muy bajo riesgo de hipoglucemia: similar a iDPP4² y el más bajo de su clase³



Seguridad cardiovascular¹



Protección renal en todas las instancias de la diabetes tipo 2⁴

Una toma diaria de hasta 120 mg

30
COMPRIMIDOS

60
COMPRIMIDOS



DIAMICRON MR 60 - Gliclazida 60 mg - Compridos de liberación modificada. Acción terapéutica: Antidiabético oral. Sulfonamidas. Composición: Cada comprimido de liberación modificada contiene Gliclazida 60 mg. Excipientes: Lactosa monohidrato, Hipromelosa, Maltodextrina, Estearato de Magnesio, Sílice coloidal anhidra. Indicación terapéutica: Diabetes no insulino-dependiente (tipo 2) en el adulto cuando el régimen alimenticio, el ejercicio físico y la reducción ponderal solos, no son suficientes para restablecer el equilibrio glucémico. Posología y modo de administración: Vía oral. Dosis según criterio médico. Orientativa: En el adulto la dosis diaria puede variar de medio a 2 comprimidos (30 a 120mg) en una sola toma. Se recomienda tomar el medicamento con el desayuno. Se recomienda bajar el medio o el/los comprimido/s entero/s, sin masticar ni desintegrar en caso de olvido de una dosis, no se debe aumentar la dosis del día siguiente. Como para todo fármaco hipoglucemiante, la posología debe ajustarse según la respuesta metabólica individual del paciente (glucemia, HbA1C). Dosis inicial recomendada es de 30 mg diarios (medio comprimido). No se deberán superar los 120 mg diarios (dosis máxima recomendada). La posibilidad de partir un comprimido de 60 mg permite el uso de dosis de 30 mg con medio comprimido de 90 mg con un comprimido y medio, y de 120mg con dos comprimidos. Reacciones adversas: Hipoglucemias con síntomas tales como: mareos, hambre intenso, náuseas, vómitos, cansancio, trastornos del sueño, agitación, agresividad, disminución de la concentración, de la vigilancia y las reacciones, depresiones, confusión, trastornos visuales y del habla, afasia, temblores, parestia, trastornos sensoriales, vértigos, sensación de impotencia, pérdida del dominio de sí mismo, delirio, convulsiones, respiración superficial, bradicardia, somnolencia y pérdida del conocimiento pudiendo llegar hasta el coma y muerte. Pueden observarse signos de: conturbación adrenérgica: sudoración, piel húmeda, ansiedad, taquicardia hipertensiva, palpitaciones, angina de pecho y arritmia cardíaca. Los síntomas desaparecen generalmente al ingerir hidratos de carbono (glúcidos). En caso de hipoglucemia grave o prolongada, se puede imponer un tratamiento médico e incluso una hospitalización. Otras reacciones adversas: Se han registrado trastornos digestivos como dolor abdominal, náuseas, vómitos, dispepsia, diarrea y constipación. Se han comunicado con menor frecuencia las siguientes reacciones adversas: reacciones cutáneas y subcutáneas: erupción cutánea, prurito, urticaria, angioedema, eritema, erupción maculopapular, reacciones ampulosas (como el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica) y excepcionalmente, erupción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Reacciones raras: Alteraciones hematológicas: anemia, leucopenia, trombocitopenia, granulocitopenia. Alteraciones hepatobiliares: Aumento de las enzimas hepáticas, hepatitis (excepcionalmente). Interrumpir el tratamiento en caso de ictericia colestásica. Alteraciones oculares. Efectos atribuibles a la clase: se han descrito casos de eritropatía, agranulocitosis, anemia hemolítica, pancitopenia y vasculitis alérgica, hiponatremia, niveles elevados de las enzimas hepáticas, insuficiencia hepática (ej. colestasis e ictericia) e incluso hepatitis; éstas remiten luego de la interrupción del tratamiento o progresaron a insuficiencia hepática con amenaza vital en casos aislados. Contraindicaciones: Este medicamento está contraindicado en casos de hipersensibilidad a la gliclazida, a otras sulfonamidas, a las sulfamidas o a algunos de los excipientes utilizados; diabetes tipo 1, cetoadicidosis diabética, precoma y coma diabético, insuficiencia renal o hepática graves. (En estos casos se recomienda recurrir a la insulina); tratamiento con miconazol, lactancia. Este medicamento está generalmente desaconsejado en asociación con fenilbutazona y danazol. Embarazo: No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de gliclazida durante el embarazo. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de gliclazida durante el embarazo. No se recomienda el uso de hipoglucemiantes orales, dado que la insulina es la droga de primera elección para el tratamiento de diabetes durante el embarazo. Lactancia: A falta de datos sobre el paso a la leche materna y considerando el riesgo de hipoglucemia neonatal, la gliclazida está contraindicada en madres lactantes. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Fertilidad: No se observaron efectos sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas hembras y machos. Presentación: Envases conteniendo 30 y 60 comprimidos de liberación modificada. Industria francesa. Venta bajo receta. Ante la eventualidad de una sobredosisación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología. Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, tel. (011) 4562-6666/2247, Hospital Posadas, tel. (011) 4654-6648/4658-7777 u otro centro de intoxicación. Conservar a temperatura no mayor de 30°C en su envase original. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud Cert. N° 36.246. SERVIER ARGENTINA S.A. Av. Castañares 3222 (C1406H5) C.A.B.A., Argentina. Tel. (0800) 777 7SERVIER (7378457) Directora Técnica: Nayla Sabbatella (farmacéutica) www.servier.com. Última versión: Octubre 2020. 1. Patel A. et al. Advance Collaborative Group. N Engl J Med. 2008; 358(24):2560-2572. 2. Al Sifri et al. Int J Clin Pract 2011; 1:1132-1140. 3. Schopman JE et al. Diabetes Metab Res Rev. 2014;30:11-22. 4. Wong et al. Diabetes Care. 2016.

