

Protección cardiovascular y efectos de los antidiabéticos orales sobre el sistema cardiovascular

Cardiovascular protection and effects of oral antidiabetic agents on cardiovascular system

Germán Valenzuela¹

RESUMEN

Esta revisión evalúa el efecto de los agentes antidiabéticos orales en el sistema cardiovascular. Solo dos clases farmacológicas poseen fuerte evidencia en protección cardiovascular y son la pioglitazona y la metformina. Sin embargo, se requieren estudios adicionales para confirmar este efecto en otras clases farmacológicas.

PALABRAS CLAVE. Antidiabéticos orales, protección cardiovascular, aterosclerosis.

ABSTRACT

This review examines the effect of oral antidiabetic agents in cardiovascular system. Only two pharmacological classes have strong evidence in cardiovascular protection: pioglitazone and metformin. More studies are needed to confirm this effect in other pharmacological classes.

KEY WORDS. Oral antidiabetics, cardiovascular protection, atherosclerosis.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) se ha convertido en un problema de salud pública y, durante los últimos años, su prevalencia se ha incrementado. Esta enfermedad confiere a los pacientes de un alto riesgo de enfermedad vascular aterosclerótica (coronaria, cerebrovascular y periférica) y estos eventos son los responsables de casi 80% de los casos de muertes en este grupo.¹

TERAPIA FARMACOLÓGICA PARA LA DIABETES TIPO 2

La terapia farmacológica para la DM-2 incluye el uso de medicamentos antidiabéticos orales solos o asociados a insulina.¹ El agente ideal, sin embargo, no solo debe poseer una eficacia hipoglicemiante por largo tiempo sino también debe tener un efecto favorable en el control de los factores de riesgo cardiovascular, contribuyendo a reducir el riesgo de enfermedad aterosclerótica.¹

El algoritmo de la ADA (Sociedad Americana de la Diabetes)/EASD (Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes), publicado en el año 2009, hace la diferenciación entre dos tipos de terapias: las mejor validadas por su uso a lo largo de los años, y las menos validadas; ambas en tres pasos progresivos. Además del cambio de estilos de vida se incluyen en el grupo de terapias mejor validadas a la metformina (paso 1), sulfonilureas más metformina (paso 2), pudiendo asociarse insulina en los pasos 2 y en el paso 3.²

En el grupo de terapias menos validadas se incluyen, además del cambio de estilos de vida, a la metformina asociada con pioglitazona o a la metformina asociada a pioglitazona y a una sulfonilurea (paso 2), pudiendo

1. Centro Médico Jockey Salud. Especialista en Medicina Interna y Cardiología.

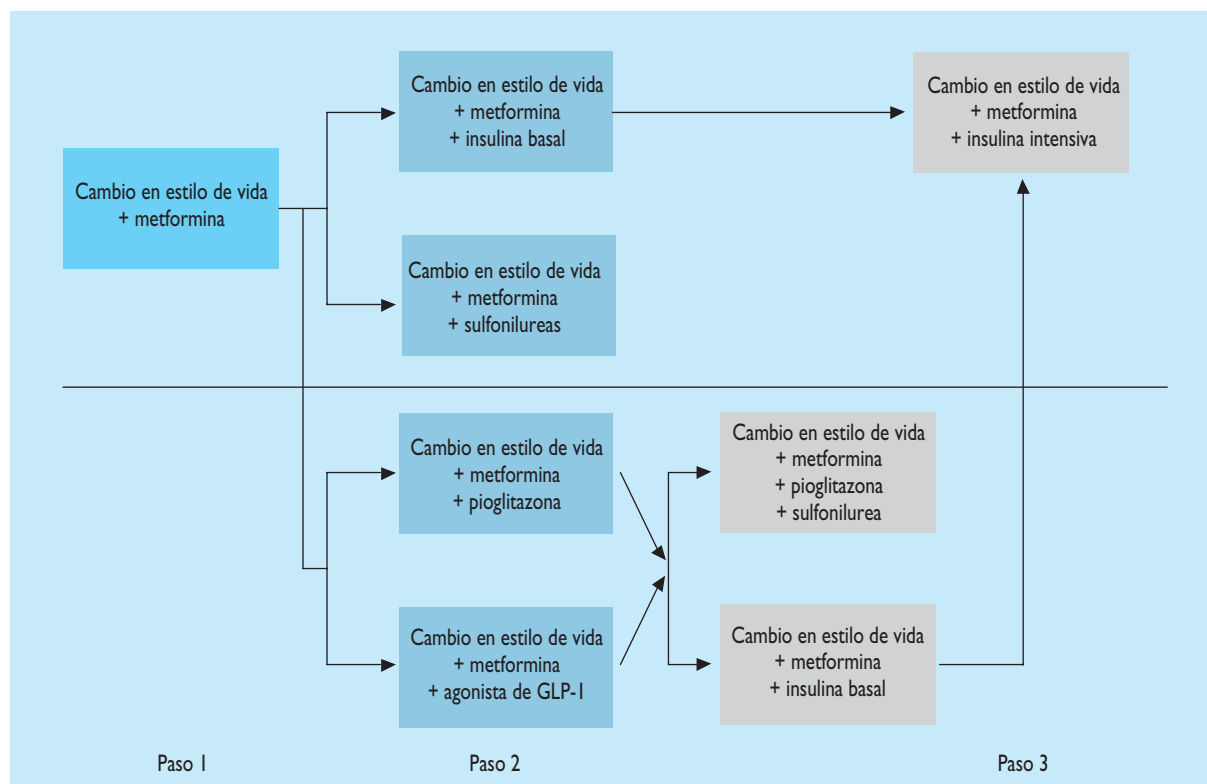


Figura 1. Algoritmo ADA/EADS para el manejo metabólico de la diabetes mellitus tipo 2. Se recomienda medir la HbA1C cada tres meses hasta que sea menor de 7% y luego cada seis meses. Se recomienda un cambio de intervención si la HbA1C es igual o mayor de 7%. Se recomiendan sulfonilureas que no sean glibenclamida o clorpropamida (sobre la línea, las terapias más antiguas y debajo de la misma las terapias nuevas)²

agregarse un agonista de GLP-1 o insulina en los pasos 2 y en el paso 3. Otros grupos farmacológicos no se mencionan en este algoritmo.²

También se ha publicado un algoritmo en diciembre del 2009 pero que pertenece a la AACE/ACE (*American Association of Clinical Endocrinology/American College of Endocrinology*). En este algoritmo se incluyen recomendaciones según los valores de hemoglobina glicosilada de los pacientes, incorporándose otras familias como monoterapia o asociados a metformina, dentro de las cuales pueden resaltarse a los inhibidores de DPP-4 o a los agonistas de GLP-1. Se enfatiza que la meta de hemoglobina glicosilada debe ser menor o igual a 6,5%.³

Metformina

La metformina tiene diferentes mecanismos de acción, incluyendo la génesis de anorexia, la reducción de la absorción de carbohidratos a nivel intestinal, la inhibición de la gluconeogénesis, así como el incremento de la

recaptación de glucosa por los tejidos periféricos, lo cual reduce la resistencia a la insulina. Sus eventos adversos más importantes incluyen molestias gastrointestinales y acidosis láctica.¹

Cuando se usa como monoterapia, la metformina puede disminuir la HbA1C en promedio en un 1,5%.
1. Mejoría de los factores de riesgo cardiovasculares. La metformina ejerce acciones favorables en la presión arterial, el perfil lipídico y la coagulación. Estas acciones podrían estar relacionadas con la mejoría de la sensibilidad a la insulina, aún cuando no se ha descrito un mecanismo específico hasta el momento.¹

Reducción de los puntos finales ‘duros’ cardiovasculares. La metformina tiene un efecto benéfico poderoso en la mortalidad cardiovascular. Esto ha quedado completamente demostrado con el estudio UKPDS, el cual reportó una reducción del 32% en cualquier punto final relacionado a diabetes ($p = 0,002$), un 42% de reducción en la mortalidad relacionada a diabetes ($p = 0,017$) y un 36% de reducción en la mortalidad por



todas las causas ($p = 0,011$). Sin embargo, uno de los datos más relevantes es que el efecto antiaterosclerótico de metformina se mantiene sostenidamente por casi 20 años. Además, un seguimiento a 10 años del estudio (sin intervención) mostró una reducción de 21% en cualquier punto final relacionado con diabetes ($p = 0,01$), un 33% de reducción en infartos de miocardio ($p = 0,005$) y un 27% de reducción en la mortalidad por todas las causas ($p = 0,002$).¹

Sulfonilureas

Como la metformina, las sulfonilureas son un grupo de antidiabéticos de gran antigüedad. Mientras que la metformina mejora la sensibilidad de los tejidos a la insulina, las sulfonilureas actúan mejorando la secreción de insulina por la célula beta. Ello condiciona una reducción de hasta 2,5% en la HbA1C pero poseen un evento adverso relacionado con la dosis, el cual es el riesgo de hipoglicemia.¹

La glibenclamida, gliclazida, glimepirida y la glipizida no poseen propiedades antiateroscleróticas potentes a pesar de haberse visto reducciones de marcadores de inflamación como IL-6, proteína C reactiva (PCR) y adiponectina con el empleo de glimepirida y gliclazida.¹

Acarbosa

Es un inhibidor de la alfa-glucosidasa, a través de la cual reduce la velocidad de absorción de los carbohidratos por el intestino delgado, condicionando disminuciones de la glucosa posprandial sin causar hipoglicemia. Es menos efectivo que la metformina y las sulfonilureas, pues solo reduce la HbA1C en 0,5 a 0,8%. Sus eventos adversos incluyen incremento de la producción de gas intestinal lo cual condiciona molestias abdominales frecuentes (flatulencia y meteorismo).¹

Se está acumulando evidencia que induciría a pensar que la acarbosa podría reducir la morbilidad cardiovascular. El estudio para prevenir la diabetes insulino dependiente (STOP-NIDDM) fue diseñado para explorar el efecto de la acarbosa en el desarrollo de la diabetes, así como en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes con intolerancia a la glucosa. Este fue un estudio internacional, doble-ciego que reclutó a 1 429 pacientes con intolerancia a la glucosa, los cuales fueron distribuidos entre acarbosa o placebo por un tiempo de 3,3 años. Los puntos finales cardiovasculares incluyeron el desarrollo de eventos cardiovasculares e hipertensión. El punto final combinado incluyó enfermedad coronaria

(infarto de miocardio, angina de pecho de reciente inicio y procedimientos de revascularización), muerte cardiovascular, accidente cerebrovascular y enfermedad arterial periférica.¹

El riesgo de desarrollar cualquier evento cardiovascular fue reducido en 49% ($p = 0,03$) lo cual se acompañó de un 2,5% de reducción absoluta de reducción de riesgo. Esta reducción de riesgo fue estadísticamente significativa ($p = 0,02$), aún después de ajustar por factores de riesgo mayores. En particular, el riesgo relativo de infarto de miocardio fue reducido en 91%.¹

Glinidas

Las glinidas como repaglinida y nateglinida actúan promoviendo la secreción de insulina por la célula beta pancreática dependiente de la glucosa. Ellas tienen un menor tiempo de duración del efecto que las sulfonilureas, con lo cual deben ser administradas con más frecuencia. Sin embargo, son seguras en términos de hipoglicemia y han mostrado efectividad para reducir la hiperglicemia posprandial. Además han mostrado reducir la HbA1C en 1% a 1,5%.¹

Con las glinidas se ha realizado un estudio clínico para confirmar su efecto a nivel del grosor carotídeo íntima media (GCIM), el cual es un marcador subrogante de aterosclerosis, demostrándose después de 12 meses de tratamiento una reducción de 0,02 mm con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) más frecuentemente en los pacientes que recibían repaglinida comparados con aquellos que recibían gliburida. Además, repaglinida ha demostrado mejorar el perfil lipídico y los parámetros inflamatorios como PCR, fibrinógeno, factores de activación plaquetaria entre otros.¹

Tiazolinidionas (glitazonas)

La pioglitazona es la única tiazolinidionas de esta familia, que se comercializa en la actualidad. Actúa estimulando los receptores activadores de la proliferación de peroxisomas gamma (PPAR gamma). Los PPAR son factores de transcripción nuclear responsables de la expresión de numerosos genes los cuales mejoran la sensibilidad a la insulina. Tres isoformas han sido descritas: alfa, beta y gamma. El PPAR gamma es la isoforma principal, expresada en el tejido adiposo, músculo e hígado, y las glitazonas son poderosos agonistas sintéticos de los PPAR gamma. Se ha descubierto que los PPAR gamma también se expresan en las células endoteliales, células del músculo

liso vascular, células T y macrófagos, lo cual explicaría sus acciones protectoras cardiovasculares.^{4,5}

En monoterapia pueden tener una reducción de HbA1C entre 1,5% y 1,6%^{4,5} y al combinarse con metformina esta reducción puede llegar a duplicarse.

La monoterapia con pioglitazona se asocia con una frecuencia de edema de 3% a 5%, la cual podría incrementarse cuando este fármaco se asocia con insulina. Debe enfatizarse que la presencia de edema en pacientes tratados con pioglitazona no está asociado a insuficiencia cardíaca, y generalmente son casos leves o moderados. El mecanismo de producción de edema no está completamente entendido pero podría estar relacionado con el efecto del fármaco reduciendo el sodio urinario y la excreción de agua, con lo cual se ha sugerido que el edema podría mejorar con la administración de diuréticos tipo tiazidas.⁶

Por otro lado, debe iniciarse el tratamiento con pioglitazona a la menor dosis posible en pacientes en riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca. Este producto podría incrementar el número de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca sin deterioro de la función sistólica,⁷ por lo cual está contraindicado en pacientes con grados de insuficiencia cardíaca NYHA III-IV. Se debe recomendar a los pacientes a que reporten cualquier síntoma o signo de agravamiento o aparición de este síndrome clínico.

Sin embargo, se han identificado efectos benéficos de este fármaco a nivel de factores de riesgo cardiovascular, marcadores subrogante de aterosclerosis y disminución del daño del órgano blanco como son:

La pioglitazona estimula al PPAR alfa con lo cual tiene un importante efecto hipolipemiante.^{1,4,5} Dos metaanálisis han confirmado este efecto. El primero es un metaanálisis de 19 estudios el cual incluyó a 5 304 pacientes. Cuando se usa como monoterapia, produce una reducción de triglicéridos y un incremento del colesterol HDL.^{1,4,5} En el segundo metaanálisis de 23 estudios clínicos, pioglitazona mostró una reducción de triglicéridos en 40 mg/dL, incrementó el colesterol HDL en 4,6 mg/dL sin afectar los niveles de colesterol LDL y colesterol total, aún cuando otros estudios han demostrado discretas disminuciones en estos dos parámetros.^{1,4,5}

Hay evidencia acumulada de que las glitazonas pueden detener la progresión de la aterosclerosis en la vida real.^{1,4,5, 9-11} El estudio PERISCOPE fue un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, realizado en Norteamérica y Sudamérica, donde se incluyeron 543

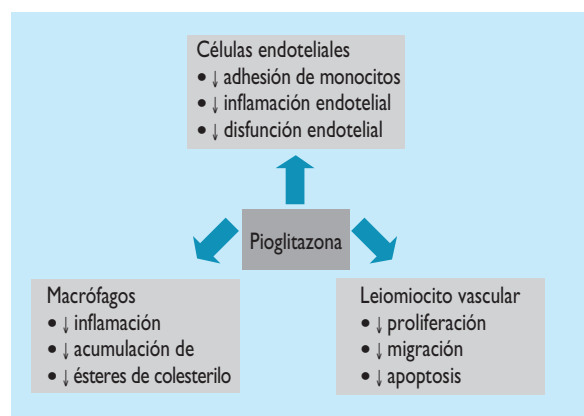


Figura 2. Efectos directos de la pioglitazona en la función de los vasos sanguíneos (traducido de 4)

pacientes con enfermedad coronaria y Diabetes tipo 2. En estos pacientes, midiendo el cambio en el porcentaje de la placa ateromatosa empleando ultrasonido intravascular (IVUS), y comparando pioglitazona contra glimepirida, se encontró un descenso estadísticamente significativo de la placa ateromatosa inducido por pioglitazona a 18 meses de seguimiento.¹⁰

También se evaluó el efecto de pioglitazona comparada con glimepirida en el grosor íntima-media carotídeo (GCIM) en 462 pacientes diabéticos seguidos por 18 meses. La progresión del incremento del GCIM fue menor con pioglitazona que con glimepirida con diferencias estadísticamente significativas. Estos datos corroboraron aquellos publicados en el estudio CHICAGO.¹¹

En cuanto a la disminución de los puntos finales 'duros' cardiovasculares, el estudio PROactive es un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, en 5328 pacientes con DM-2, con evidencia de enfermedad macrovascular, de centros de cuidado primario y hospitales, con una mediana de ocho años de diabetes y que recibían medicación antidiabética como metformina (10%), sulfonilureas (20%), metformina más sulfonilureas (18%) e insulina más metformina (18%), dentro de las terapias más frecuentes. En esta población se evaluó la asociación comparativa de pioglitazona contra placebo por espacio de 34 meses, demostrándose una disminución del punto final compuesto por mortalidad por todas las causas, infarto de miocardio no fatal y accidentes cerebrovasculares en un 16% ($p = 0,027$), además de la disminución porcentual de estos eventos por separado. Por otro lado, la tolerabilidad de pioglitazona fue similar a placebo.^{1,4,5,12}

**Tabla 1.** Efectos cardiovasculares de la pioglitazona (modificado de 1,3,4).

<ul style="list-style-type: none"> • Control de los factores de riesgo cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> – Reducción de la presión arterial sistólica y diastólica. – Mejoría del perfil lipídico: incrementa el colesterol HDL, disminuye el colesterol LDL y disminuye los niveles de triglicéridos. – Redistribución beneficiosa de la grasa corporal con reducción de la grasa visceral. • Cambio en parámetros inflamatorios asociados con riesgo cardiovascular <ul style="list-style-type: none"> – Reducción de parámetros inflamatorios (PCR-ultrasensible, metaloproteína 9 de matriz). – Incremento de adiponectina. – Reducción en el estado procoagulante (reducción en inhibidor-I del activador del plasminógeno). – Disminución de la hiperinsulinemia. – Disminución de los niveles de TNF-α, MCP-1 y P-selectina. 	<ul style="list-style-type: none"> • Cambio en marcadores subrogantes de aterosclerosis <ul style="list-style-type: none"> – Mejoría de la función endotelial (medida por vasodilatación de la arteria humeral). – Reducción en la progresión de aterosclerosis (reducción del espesor íntima-media carotídeo). – Reducción de las frecuencias de restenosis y reoclusión después de la intervención coronaria percutánea. – Reducción del porcentaje del volumen de la placa ateromatosa. • Cambio en puntos finales cardiovasculares <ul style="list-style-type: none"> – En pacientes de alto riesgo: reduce la mortalidad por todas las causas, el infarto de miocardio no-fatal y los accidentes cerebrovasculares. – En pacientes con accidente cerebrovascular previo: reducción del riesgo de nuevos accidentes cerebrovasculares.
---	--

Inhibidores de la DPP-4

La DPP-4 es una peptidasa de serina, presente en la superficie de las células endoteliales y epiteliales, y que circula en el plasma. La DPP-4 separa a los dipéptidos, degradando importantes neuropéptidos, hormonas y citocinas. La DPP-4 inactiva a las hormonas de tipo incretina como son el GLP-1 (*glucagon-like peptide-1*) y el GIP (*glucose-dependent insulintropic peptide*), los cuales son liberados en la pared del tracto gastrointestinal

después de la ingesta de alimentos, y juegan un rol en potenciar la secreción de insulina (el efecto incretina). Por tanto, la inhibición de la DPP-4 previene la rápida degradación del GLP-1, condicionando un incremento en la actividad de la actividad de la GLP-1, con una mejoría en el control glicémico.¹³

Recientemente, la Agencia de Medicamentos de Europa (EMA) ha aprobado tres inhibidores de la DPP-4: sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina. A marzo de

Tabla 2. Consideraciones terapéuticas al elegir una familia de antidiabéticos orales (modificado con datos extraídos de 1,8,14).

Familia	Reducción de HbA1C (%)	Efecto en peso	Efecto en lípidos	Efecto en presión arterial	Estudios en puntos finales cardiovasculares	Seguridad
• Sulfonilureas	0,9-2,5	Aumento	Pequeños aumentos de TG	No cuantificado	No disminución	Riesgo aumentado de hipoglicemia
• Metformina	1,1-3,0	Neutro o disminución leve	Mejoría	Neutro	Disminución	Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal
• Glinidas	1-1,5	Neutro	No cuantificado	No cuantificado	No disminución	Precaución en pacientes con hepatopatía o nefropatía (nateglinida)
• Glitazonas (pioglitazona)	1,5-1,6	Aumento leve	Disminución de TG y aumento de HDL-c	Neutro	Disminución	Contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca GF III-IV. Riesgo aumentado de fracturas distales en mujeres. Edema leve a moderado (3%-5%)
• Inhibidores de DPP-4	0,7	Neutro	No efecto o aumento discreto de colesterol total y LDL-c	Aumento discreto	No hay estudios	Seguridad a largo plazo no establecida
• Inhibidores de alfa-glucosidasa	0,5-0,8	Disminución	No cuantificado	No cuantificado	Tendencia a disminución	Flatulencia y meteorismo muy frecuentes

HbA1C: hemoglobina glicosilada; TG: triglicéridos; GF: grado funcional; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4.

2011, la FDA (*Food and Drug Administration*) ha aprobado solo dos inhibidores de la DPP-4: sitagliptina y saxagliptina.^{15,16}

Los inhibidores de la DPP-4 disminuyen eficazmente las concentraciones de glucosa en plasma, a pesar de que esta reducción es menor que la inducida por los agonistas de los receptores GLP-1. Una revisión de la base de datos Cochrane la cual incluyó 11 estudios clínicos que evaluaban sitagliptina y 14 estudios clínicos que evaluaban vildagliptina y que habían durado entre 12 y 52 semanas, reportaron reducciones en los niveles de HbA1C de aproximadamente 0,7 y 0,6% respectivamente, al compararse con placebo. Saxagliptina y el resto de inhibidores de la DPP-4 actualmente en estudio, produjeron resultados similares.^{14,15}

Existen algunas diferencias farmacológicas entre esta familia de fármacos. Para vildagliptina por ejemplo, la dosis aprobada por la EMEA es de 50 mg, una vez al día, cuando se administra en combinación con una sulfonilurea, y 50 mg, dos veces al día, cuando se administra en combinación con metformina o pioglitazona.¹³

Se sabe que a nivel de factores de riesgo cardiovascular, los inhibidores de la DPP-4 producen un pequeño incremento de peso cuando se comparan con placebo, pero ese efecto es menor que el inducido por las sulfonilureas o las tiazolinedionas.¹⁵

Por otro lado, 14 estudios clínicos han evaluado los efectos de esta familia en los niveles lípidos, mostrando un efecto no consistente, a pesar de encontrarse pequeñas modificaciones del perfil lipídico inducidas por sitagliptina asociada a metformina: disminución de triglicéridos en solo 4,8%, y elevaciones del HDL-colesterol de 4,3%, asociadas a elevaciones del LDL-colesterol en 11,4% y de colesterol total en 4,9%.¹⁴

No se han reportado aún, ningún efecto en la disminución de puntos finales cardiovasculares 'duros', es decir infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares, muerte cardiovascular, con esta clase terapéutica.^{17,18}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Papanas N, Maltezos E. Oral antidiabetic agents: anti-atherosclerotic properties beyond glucose lowering? *Current Pharmaceutical Design*. 2009;15:3179-3192.
2. Fisher M. Improving cardiovascular risk-applying evidence-based medicine to glucose-lowering therapy with thiazolidinediones in patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2009;63(9):1354-1368.
3. Disponible en www.aace.com/pub
4. Panunti B, Kunhiraman B, Fonseca V. The impact of antidiabetic therapies on cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*. 2005;7:50-57.
5. Erdmann E, Wilcox R. Pioglitazone and mechanism of CV protection. *Q J Med*. 2010;103(4):213-228.
6. Derosa G. Efficacy and tolerability of pioglitazone in patients with type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010;70(15):1945-1961.
7. Giles TD, Miller AB, Elkayam U, et al. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. *J Card Failure*. 2008;14(6):445-462.
8. Ahrén B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin-diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23(4):487-98.
9. De Souza C, Fonseca M. Therapeutic targets to reduce cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Drug Discov*. 2009;8:461-367.
10. Nissen SE, Nicholls SJ, Wolski K, et al. Comparison of pioglitazone vs. glimepiride on progression of coronary atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2008;299(13):1561-73.
11. Mazzone T, Meyer PM, Feinsein SB, et al. Effect of pioglitazone compared with glimepiride on carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;296:2572-81.
12. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DA, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (Prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
13. Keating GM. Vildagliptin. A review of its use in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*. 2010;70(16):2089-2112.
14. Kurukulasuriya LR, Sowers JR. Therapies for type 2 diabetes: lowering HbA1C and associated cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Diabetol*. 2010;9(45):1-13.
15. Gerich J. DPP-4 inhibitors: What may be the clinical differentiators? *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;9(45):1-13.
16. www.fda.gov, acceso el 10 de marzo de 2011.
17. Chilton R, Wyatt J, Nandish S, Oliveros R, Lujan M. Cardiovascular comorbidities of type 2 diabetes mellitus: defining the potential of glucagonlike peptide-1-based therapies. *Am J Med*. 2011;124:S35-S53.
18. Mudaliar S, Henry RR. Incretin therapies: Effects beyond glycemic control. *Am J Med*. 2009;122:S25-S36.

Correspondencia a: Dr. Germán Valenzuela,
correo electrónico: german.v.valenzuela@gmail.com

Fecha de recepción: 29-03-11.

Fecha de aceptación: 29-04-11.

Conflicto de interés: ninguno, según el autor.