

# *Guía de actualización en el tratamiento de la diabetes tipo 2 y sus complicaciones*

## **GLITAZONES**

Glitazones are peroxisome proliferator-activated receptor-gamma (PPAR-gamma) agonists, which are predominantly expressed in adipose tissue. PPAR-gamma activation leads to enhanced expression of different genes controlling glycemic, lipidic and inflammatory homeostasis, thus reducing insulin resistance and, indirectly, improving insulin secretion. Although controlled clinical trials have shown that glitazone monotherapy reduces glycosylated hemoglobin by 1%, these drugs are indicated for the treatment of type 2 diabetes in combination with other oral hypoglycemic agents. The combination of glitazones and insulin carries a potential risk of heart failure as a result of water retention in predisposed individuals, as both drugs can produce this adverse effect. Nevertheless, the European Agency for the Evaluation of Medicinal Products has approved the combination of insulin and pioglitazone, which is also included in the algorithm for the treatment of type 2 diabetes mellitus produced in the last consensus of the European Association for the Study of Diabetes and the American Diabetes Association. Glitazones have been demonstrated to improve beta-cell function and may therefore constitute a therapeutic agent in prediabetic states. Some clinical entities in which insulin resistance plays a pathophysiologic role, such as non-alcoholic steatohepatitis, may benefit from glitazone therapy, although this indication is not currently approved.

---

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus. Thiazolidinediones. Glitazones. Insulin resistance. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma.

# **Glitazones**

E. JUNCÀ Y W. RICART

*Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. Girona. España.*

Las tiazolidinadionas son fármacos que actúan como agonistas de los receptores proliferadores de peroxisomas gamma (PPAR- $\gamma$ ), que se localizan mayoritariamente en el tejido adiposo. Modulan la expresión de genes que regulan el equilibrio glucémico, lipídico, y el estado proinflamatorio, por lo que consiguen disminuir la resistencia a la insulina e, indirectamente, mejorar la secreción de insulina. A pesar de que, en monoterapia, disminuyen en ensayos clínicos controlados un 1% la hemoglobina glucosilada, las glitazonas están indicadas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en combinación con otros hipoglucemiantes orales. La combinación de glitazonas e insulina supone un riesgo potencial de insuficiencia cardíaca como consecuencia de la retención hídrica, en pacientes predispuestos, a la que contribuyen ambos fármacos. A pesar de ello, la EMEA ha aprobado la combinación de insulina con pioglitazona, y esta combinación aparece también en el algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, resultante del último consenso de la EASD y de la ADA. Se ha demostrado que las glitazonas mejoran la preservación de la función de la célula beta pancreática y podrían ser en el futuro una indicación terapéutica en el estado de prediabetes. Algunas entidades clínicas en las que la resistencia a la insulina ejerce un papel fisiopatológico, como por ejemplo la esteatohepatitis no alcohólica, las tiazolidinadionas han mostrado resultados favorables, aunque todavía su indicación no está aprobada.

---

**Palabras clave:** Diabetes mellitus tipo 2. Tiazolidinadionas. Glitazonas. Resistencia a la insulina. Receptores proliferadores de peroxisomas gamma.

## **INTRODUCCIÓN**

La incidencia de diabetes tipo 2 (DM2), que actualmente afecta a más de 170 millones de personas en el mundo, crece rápidamente y se ha convertido en uno de los mayores problemas sanitarios del siglo XXI. La obesidad, considerada como una entidad epidémica en muchos países, es su mayor factor de riesgo. Actualmente, se acepta que la disminución de la secreción de insulina en el contexto de resistencia a la insulina es la base fisiopatológica de la DM2. El déficit funcional de la célula beta pancreática para mantener el equilibrio insulínico-glucémico define la transición entre el estadio de prediabetes a DM2. Esta evidencia ha creado la necesidad de desarrollar nuevas herramientas terapéuticas que incidan en el lecho gestacional de la DM2. Las tiazolidinadionas o las glitazonas, actualmente comercializadas como hipoglucemiantes estimuladores de la sensibilidad a la insulina, son ligandos sintéticos agonistas del receptor activador-proliferador de peroxisomas- $\gamma$  (PPAR- $\gamma$ ). Los PPAR- $\gamma$  se expresan mayoritariamente en el tejido adiposo, donde ejercen de moduladores de la homeostasis de la glucosa, de los lípidos y del estado proinflamatorio. En este sentido, las glitazonas ofrecen el perfil de fármaco hipoglucemiante que actúa en la génesis de la enfermedad y suponen un avance y un complemento terapéutico al tratamiento clásico.

---

Correspondencia: Dra. E. Juncà Creus.  
Servicio de Endocrinología, Diabetes y Nutrición.  
Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta.  
Avda. França, s/n. 17007 Girona. España.  
Correo electrónico: ejunca1978@hotmail.com

## HISTORIA

Entre la familia de las tiazolidinadionas, la primera que se describió fue la ciglitazona, en 1982<sup>1</sup>, que no llegó a comercializarse por su eficacia insuficiente y su bajo perfil de seguridad. En 1996, la troglitazona (Rezulin®, Parke-Davis/Warner-Lambert) fue aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) y fue la primera en salir al mercado como agente terapéutico sensibilizador de la insulina indicado para la DM2. Sin embargo, tuvo que retirarse en marzo de 2000, por haber producido hepatotoxicidad, como efecto adverso muy grave. En 1999 se aprobaron 2 glitazonas, que se encuentran en el mercado: la rosiglitazona (Avandia® GlaxoSmithkline) y la pioglitazona (Actos®; Takeda Chemical Industries-Lilly).

## FARMACOCINÉTICA

Las tiazolidinadionas presentan una gran biodisponibilidad, con una absorción por vía oral altamente eficaz. En el torrente plasmático se unen en más del 99% a proteínas transportadoras. Entre las 2 glitazonas comercializadas en la actualidad existen más similitudes que diferencias. La rosiglitazona se administra en dosis de 4 mg al día, que puede aumentarse hasta 8 mg (en este caso, fraccionando la dosis en 2 tomas al día). En cambio, la pioglitazona se administra en dosis de 30 mg (que equivale a 6 mg de rosiglitazona) o 45 mg una sola vez al día. Ambos fármacos son metabolizados por vía hepática, mayoritariamente por el CYP2C8, y un pequeño porcentaje por el CYP2C9. Con una función hepática normal la vida media de eliminación de la pioglitazona y la rosiglitazona varía entre 5-6 h y 3-4 h, respectivamente.

## FARMACODINAMIA

Las glitazonas ejercen de ligando agonista de los PPAR, de los cuales, hasta el momento, se han descrito 3 tipos: alfa, beta y gamma (llamado delta en los roedores). En la transactivación, que es dependiente del ligando, los PPAR regulan la transcripción de genes específicos mediante la heterodimerización con el receptor del ácido retinoico (RXR) y la posterior unión a elementos de respuesta en la zona de ADN, donde se encuentran las zonas promotoras de los genes diana de estos receptores<sup>2-4</sup>. En ausencia de ligando, el complejo PPAR/RXR puede reemprender la transcripción genética uniéndose a moléculas llamadas *correpressores*, que fueron disociadas durante la transactivación. Además, los PPAR pueden actuar en la expresión genética por una vía ADN independiente, antagonizando la acción de otros factores de transcripción. En humanos, los receptores PPAR- $\gamma$  se expresan sobre todo en el tejido adiposo, y es allí donde actúan principalmente las glitazonas. Asimismo, se encuentran en las células beta pancreáticas, el endotelio vascular y los macrófagos.

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS TIAZOLIDINADIONAS

Diferentes ensayos clínicos han demostrado que las glitazonas incrementan la sensibilidad a la insulina, disminuyen las concentraciones de glucemia y las de los ácidos grasos libres<sup>1,5,6</sup>. La activación de los receptores PPAR- $\gamma$  es esencial para la diferenciación y la proliferación de los adipocitos, así como para la recaptación y el almacenamiento de ácidos grasos. En estudios en animales el tratamiento con glitazonas aumenta el número de adipocitos en el tejido subcutáneo<sup>2,5,6</sup>. De acuerdo con estos datos, se hipotetiza

que las tiazolidinadionas estimulan la captación y el almacenamiento de los ácidos grasos en el tejido adiposo, el músculo esquelético, el hígado y, probablemente, las células beta pancreáticas<sup>7,8</sup>. En consecuencia, la concentración de triglicéridos y ácidos grasos hepáticos y plasmáticos disminuye<sup>2</sup>.

La evidencia acumulada apunta que el proceso arteriosclerótico está regulado por mecanismos inflamatorios y que la resistencia a la insulina desempeña un papel clave en esta entidad<sup>9</sup>. Estudios experimentales han demostrado que los ligandos de los PPAR- $\gamma$  atenúan la expresión genética proinflamatoria y estimulan la de mediadores antiinflamatorios en cultivos de células vasculares<sup>2</sup>. El tratamiento con glitazonas disminuye las concentraciones plasmáticas de la proteína C reactiva (PCR) en el 30%, en pacientes con enfermedad arteriosclerótica de base, con o sin DM2. La concentración de PCR se correlaciona positivamente con el riesgo de presentar un episodio cardiovascular y se considera un predictor potente de esta enfermedad. La adiponectina es un mediador antiinflamatorio natural y se le atribuyen efectos protectores arterioscleróticos por haber demostrado, entre otras acciones, descender la expresión de moléculas de adhesión y de varios factores proinflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), y estimular la producción de óxido nítrico y de las moléculas protectoras de la apoptosis celular. Las concentraciones de adiponectina se encuentran disminuidas en pacientes obesos, en DM2 y también en pacientes con lipodistrofia. Estudios *in vivo* han demostrado que el tratamiento con glitazonas produce un incremento de la concentración de adiponectina circulante<sup>9</sup>. Todos estos datos evidencian el papel de las glitazonas como moduladores de la inflamación de bajo grado, observado en la obesidad, la DM2 y la arteriosclerosis.

## EFICACIA CLÍNICA DE LAS GLITAZONAS EN HUMANOS. EFECTOS EN EL CONTROL GLUCÉMICO

Tanto la rosiglitazona como la pioglitazona están actualmente aceptadas en la mayoría de países como tratamiento hipoglucemiante en pacientes con DM2, sobre todo cuando se asocia a sobrepeso y/u obesidad, tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos hipoglucemiantes: secretagogos (sulfonilureas), otros sensibilizadores a la insulina (metformina) o insulina. La combinación de insulina con pioglitazona está actualmente aceptada en Estados Unidos y en Europa. Los ensayos clínicos muestran que las tiazolidinadionas en monoterapia a dosis máximas producen una disminución de la hemoglobina glucosilada entre el 0,5 y el 1,4%<sup>5,10</sup>. Comparativamente con otros hipoglucemiantes tienen más potencia que las glinidas y los inhibidores de la alfaglucosidasa, y similar a la metformina y sulfonilureas, pero menor que éstas a dosis máximas<sup>1,2,11</sup>. Recientemente, se ha demostrado que el fallo terapéutico en forma de monoterapia durante un plazo de 5 años es del 15% en el tratamiento con las glitazonas, del 21% con metformina y del 34% si se utilizan sulfonilureas<sup>12</sup>. La mejor evolución de los pacientes tratados con glitazonas se atribuye a una mejor preservación de la célula beta pancreática, al sumarse al efecto insulinosensibilizante e hipoglucemiante (disminución de la glucotoxicidad), y la disminución de la lipotoxicidad y del estado proinflamatorio.

En la prediabetes ya existen anomalías del metabolismo glucémico, que se identifican como la alteración de la tolerancia a la glucosa y/o la alteración de la glucosa en ayunas. Se trata de un estado de baja tolerancia a la glucosa que, según datos de la International Diabetes Federation (IDF), evolucionará a diabetes en el 40-50% de los casos en un período de 10 años. Se estima que el 8% de la población ge-

neral actual presenta esta entidad. Las glitazonas se han demostrado eficaces en la prevención de la evolución de la prediabetes a diabetes mellitus. En un estudio reciente realizado en sujetos en quienes se introdujeron modificaciones del estilo de vida, se comparó el tratamiento con rosiglitazona con placebo. El grupo tratado farmacológicamente mostró una reducción de la evolución de prediabetes a diabetes mellitus del 25% respecto al 62% observado en el grupo placebo<sup>12</sup>.

Previamente se había demostrado en mujeres hispanas con antecedentes de diabetes gestacional que las glitazonas disminuían la progresión hacia DM2, mediante una mejor preservación de la función de la célula beta pancreática<sup>13</sup>.

### EFFECTOS EN EL PERFIL LIPÍDICO

La pioglitazona y la rosiglitazona tienen un efecto diferente en el perfil lipídico. La pioglitazona disminuye la concentración plasmática de los triglicéridos, aumenta la del colesterol ligado a las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), sin modificar los valores del colesterol total y del colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (cLDL)<sup>14</sup>. Sin embargo, la rosiglitazona incrementa la concentración plasmática del colesterol total, LDL y HDL, con un efecto neutro en la concentración de los triglicéridos<sup>2</sup>. En los estudios publicados en pacientes tratados con pioglitazona las LDL tienden a ser menos aterogénicas respecto a la rosiglitazona<sup>15</sup>. A pesar de estos resultados, los efectos cuantitativos de las glitazonas en el perfil lipídico en la clínica son limitados, y es importante señalar que en ningún caso son una alternativa a los fármacos hipolipemiantes.

### EFFECTOS EN EL SISTEMA VASCULAR

En varios estudios clínicos se ha objetivado que las tiazolidinadionas disminuyen la presión arterial. En pacientes hipertensos, el uso de la rosiglitazona mejora la sensibilidad a la insulina, reduce la presión arterial e induce cambios favorables en los factores de riesgo cardiovascular<sup>16</sup>. La declinación de la presión arterial se correlaciona positivamente con el aumento del dintel de la sensibilidad a la insulina<sup>17</sup>. Asimismo, la pioglitazona produjo un descenso significativo de la presión arterial diastólica en pacientes no diabéticos hipertensos<sup>18</sup>. El mecanismo fisiopatológico de este efecto parece ser la vasodilatación mediada por la insulina. Paralelamente, también estudios clínicos realizados con sonografía en modo B, antes y después de tratar con glitazonas, muestran una acción antiproliferativa de estos fármacos en el músculo liso intravascular, lo que supone una actuación antiarteriosclerótica relevante.

En estudios experimentales realizados con cultivos de células endoteliales se demostró que las tiazolidinadionas inhiben la excreción de endotelina, un potente agente vasoconstrictor<sup>17</sup>.

### EFFECTOS SECUNDARIOS DE LAS TIAZOLIDINADIONAS

Las tiazolidinadionas son un grupo de fármacos en general bien tolerados y seguros. Poseen escasos efectos secundarios, pero es importante conocerlos, ya que en algún caso podría llegar a comprometer la vida del paciente.

#### Hipoglucemia

La hipoglucemia es el efecto secundario más frecuente de la mayoría de los agentes terapéuticos utilizados en la diabetes mellitus (secretagogos, insulina). Pero dado que las

glitazonas no afectan a la secreción insulínica, el tratamiento en monoterapia no es causa de hipoglucemia. Sin embargo, en el tratamiento combinado, al potenciar el efecto hipoglucemante es obligado inicialmente ajustar a la baja el tratamiento secretagogo o con insulina.

#### Hepatotoxicidad

Fue el efecto secundario por el cual la troglitazona se retiró del mercado. No obstante, estudios retrospectivos de 2 años de duración muestran que el uso de pioglitazona y rosiglitazona no se asocia con mayor hepatotoxicidad respecto a los hipoglucemiantes clásicos<sup>19,20</sup>. A pesar de estos datos, se han descrito alteraciones graves de la función hepática con estos 2 agentes<sup>21-23</sup>, algunos de ellos irreversibles y con desenlace fatal. Por ello, es obligado un control de la función hepática antes de su prescripción y durante el seguimiento del paciente, al igual que con otros agentes hipoglucemiantes.

#### Aumento de peso

Es el efecto secundario más frecuente tras el uso de tiazolidinadionas. Se debe a la retención hídrica y al aumento del tejido adiposo subcutáneo. La ganancia media es de 1,6 kg en pacientes no diabéticos tratados durante 16 semanas, y entre 4 y 5 kg en pacientes diabéticos tratados concomitantemente con sulfonilureas o insulina (ya de por sí favorecedores del aumento de la masa grasa corporal y de la retención de líquidos). Sin embargo, los datos de la literatura médica muestran que el 75% del peso ganado corresponde a ganancia de líquido y no a la ganancia de la masa grasa<sup>5</sup>.

#### Retención hídrica

La patogenia de este efecto secundario es todavía desconocida, pero parece ser de causa multifactorial. Puede, incluso, conducir a edema importante y hasta desencadenar insuficiencia cardíaca, sobre todo en pacientes tratados concomitantemente con insulina y con cardiopatía de base. A pesar de ello, la Agencia Europea de Evaluación de los Medicamentos (EMEA) ha aprobado la combinación de insulina con pioglitazona. En un consenso reciente desarrollado entre la American Diabetes Association (ADA) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD) se reconoce esta combinación cuando el control metabólico es insuficiente en un tercer nivel de actuación.

#### Aumento del tejido adiposo

El aumento del tejido adiposo se observa especialmente en el tejido celular subcutáneo. La cantidad de masa grasa visceral y ectópica (hepática y muscular) no aumenta con el uso de las glitazonas. Puede, incluso, llegar en algunos casos a disminuir, lo que reduce el riesgo cardiovascular, ya que la hipertrofia del tejido adiposo visceral se considera un factor de riesgo por sí mismo, por lo que se considera un componente del síndrome metabólico.

#### Riesgo cardiovascular

El riesgo cardiovascular secundario al tratamiento con glitazonas alarmó al colectivo médico a raíz de un metaanálisis<sup>24</sup> publicado en el segundo cuadrante de 2007, donde se agruparon 42 estudios (con un total de 27.847 pacientes), en el que se observó que los pacientes diabéticos tratados con rosiglitazona presentaban un aumento significativo del riesgo de IAM y no significativo de la muerte de origen cardiovascular. Algunas de las debilidades de este estudio son la

presencia de pocos episodios (158 IAM y 61 muertes cardiovasculares) y que el reporte de datos surge de los estudios publicados y no del seguimiento de los pacientes. Dentro de las fortalezas se rescata el intento de incluir estudios no publicados, el esfuerzo de analizar puntos finales duros, como IAM y muerte cardiovascular, y la inclusión de estudios que hubieran comparado el fármaco frente al placebo<sup>25</sup>.

El PROactive<sup>26</sup> es un estudio prospectivo, doble ciego, controlado y aleatorizado, diseñado con el objetivo de evaluar el rol de la pioglitazona en la prevención secundaria de enfermedad macrovascular en pacientes diabéticos tipo 2. En el resultado final se observó una disminución no significativa de mortalidad por todas las causas cardiovasculares; sin embargo, la pioglitazona se asoció con un aumento absoluto del 3% de la incidencia de insuficiencia cardíaca y de un aumento del 2% de la incidencia de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, comparado con el del grupo placebo.

No obstante, se asoció a una reducción significativa del 16% en el combinado de muerte, infarto e ictus y no se observó aumento de mortalidad por insuficiencia cardíaca.

En mayo de 2007, la Food and Drug Administration (FDA) emitió una alerta sobre el posible aumento de IAM y de muerte cardiovascular<sup>27</sup> entre los pacientes tratados con rosiglitazona y, posteriormente, solicitó a los productores de rosiglitazona y de pioglitazona que incluyeran una advertencia en la caja de los fármacos para indicar el riesgo de insuficiencia cardíaca congestiva en los pacientes tratados con éstos.

Actualmente hay 2 estudios en curso, RECORD y BARI-2D, que están a punto de terminarse y que pueden proveer información muy útil para establecer el punto de riesgo-beneficio cardiovascular de las glitazonas.

## EMBARAZO Y LACTANCIA

Las tiazolidinadionas están contraindicadas durante el embarazo y la lactancia (son considerados fármacos de clase C).

## OTRAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN CON LAS GLITAZONAS

Hasta el momento, la DM2 es la única indicación para el tratamiento con tiazolidinadionas. No obstante, se han utilizado de forma experimental con resultados variables, pero en general prometedores, en procesos patológicos relacionados con la resistencia a la insulina.

## ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA

Se trata de una entidad que comprende un amplio espectro de realidades clínicas que van desde la esteatosis benigna hasta la cirrosis hepática fatal, muy frecuente en el síndrome metabólico, y que probablemente es una de las causas de cirrosis considerada como de origen desconocido. La inflamación hepática definida por la presencia de concentraciones elevadas de alanina aminotransferasa predice la DM2, de manera independiente de la obesidad. Asimismo, se correlaciona con los requerimientos insulínicos en pacientes con DM2 sin reserva funcional pancreática. Estudios clínicos han demostrado que después del tratamiento con glitazonas se normalizan las concentraciones de enzimas hepáticas en el 72% de los casos. Es muy importante destacar que en estudios histológicos también se ha objetivado una importante regresión de la esteatosis, la inflamación del parénquima, la necrosis por balonización y la fibrosis del parénquima hepático<sup>28</sup>. Si todas estas experiencias se confirman en el futuro, es probable que las tiazolidinadionas lleguen a formar parte del arsenal terapéutico de esta enfermedad.

## SÍNDROME DEL OVARIO POLIQUÍSTICO

Afecta al 4% de la población femenina en edad fértil y se relaciona habitualmente con la resistencia a la insulina y con un incremento del riesgo de la DM2<sup>1</sup>. La hiperinsulinemia secundaria a la resistencia a la insulina conduce al hiperandrogenismo en las pacientes afectadas. Los receptores PPAR-γ se expresan en diferentes órganos del sistema reproductivo, especialmente en el ovario. En estudios *in vivo* se ha demostrado que el tratamiento con tiazolidinadionas modula la proliferación de la granulosa y la esteroidogénesis. A pesar de estos resultados, por el momento, las glitazonas no están aprobadas en el síndrome del ovario poliquístico.

## LIPODISTROFIAS

Actualmente, la causa más frecuente de lipodistrofia es el tratamiento antirretroviral en pacientes con el sida, que se acompaña invariablemente de resistencia a la insulina. Las tiazolidinadionas, a priori, parecen un fármaco de elección para tratar esta enfermedad, ya que aumentan la sensibilidad a la insulina y la cantidad de tejido adiposo subcutáneo. Sin embargo, por el momento existe sólo un trabajo en el que se compara a pacientes tratados con dosis máximas de rosiglitazona con placebo, en el que no se obtuvo una evidencia de aumento de la masa grasa ni del peso<sup>2</sup>.

## POSICIÓN DE LAS GLITAZONAS EN LA ESCALERA TERAPÉUTICA DE LA DIABETES MELLITUS

### Monoterapia

Las modificaciones del estilo de vida se consideran el primer escalón terapéutico en la DM2, según la amplia evidencia de beneficios a largo y corto plazo, y al balance positivo de coste-efectividad<sup>11</sup>. Sin embargo, la experiencia clínica recoge que con poca frecuencia se alcanza y/o se mantiene el objetivo terapéutico sin la asociación de tratamiento farmacológico. La metformina es el fármaco de primera elección en pacientes con DM2 siempre que no se encuentren en un estado catabólico extremo ni en situación de hiperglucemía hiperósomolar, ni de insuficiencia renal. Los resultados del UKPDS demostraron que disminuía conjuntamente las complicaciones tanto micro como macrovasculares, junto con la mortalidad<sup>29</sup>. La guía más actual, consensuada por la ADA y la EASD, considera que la metformina a dosis bajas debe iniciarse en el momento del diagnóstico, conjuntamente con las modificaciones del estilo de vida<sup>11</sup>. Por tanto, actualmente en nuestro medio las glitazonas en monoterapia no se consideran como primera opción terapéutica, en el tratamiento de la DM2. Es posible que en el futuro, tal y como se ha comentado previamente, se aconseje su uso en situación de prediabetes (p. ej., síndrome metabólico con disglucemias) o en las entidades clínicas relacionadas con la resistencia a la insulina.

### Terapia combinada

Cuando las modificaciones del estilo de vida y la metformina a dosis máxima no son suficientes para alcanzar los objetivos terapéuticos, o la metformina está contraindicada o es intolerada, hecho que ocurre en el 15-20% de los pacientes, las guías recomiendan añadir o escoger un segundo fármaco hipoglucemiantre: la insulina, las glitazonas o los secretagogos sulfonilureas. Al tratarse la DM2 de una enfermedad crónica y progresiva, ascender desde la monoterapia a la terapia combinada con 2 fármacos o más es un ejercicio que deberá realizarse en la mayoría de los pacientes. En general, la combinación de fármacos hipoglucemiantes con di-

ferentes mecanismos de acción ofrece mayor sinergia; por este motivo, las asociaciones entre insulina y metformina o insulina y glitazona son especialmente efectivas en la disminución de la glucemia.

La elección debe realizarse en función del valor de la hemoglobina glucosilada ( $\text{HbA}_{1c}$ ), los factores de riesgo comitantes, los efectos secundarios y el coste económico. Cuando los valores de  $\text{HbA}_{1c}$  se sitúen entre el 7 y el 8,5%, las tiazolidinadionas deben considerarse antes que las sulfonylureas en pacientes con entidades clínicas en las que la resistencia a la insulina sea un elemento importante en su fisiopatología.

La clínica hiperglucémica intensa o valores de  $\text{HbA}_{1c}$  superiores al 8,5% indican la necesidad de insulinización basal<sup>11,30</sup>. La combinación de glitazonas e insulina supone un riesgo potencial de insuficiencia cardíaca como consecuencia de la retención hídrica, en pacientes predispuestos, a la que contribuyen ambos fármacos. A pesar de ello, y como ya hemos comentado, la EMEA acepta la combinación de insulina con pioglitazona en aquellos pacientes en los que, por su deficiente control metabólico, sea necesaria la insulinización. Asimismo, se aconseja prescripción por parte del especialista.

## CONCLUSIONES

El tratamiento con tiazolidinadionas es claramente atrac-  
tivo, innovador en su mecanismo de acción y ha aportado un avance en la terapia convencional de la DM2. Se trata de un fármaco seguro y con efectividad demostrada en mejorar la sensibilidad a la insulina, motivo por el cual mejora el control glucémico. Asimismo, ejerce una acción de modela-  
ción positiva en los factores de riesgo cardiovascular rela-  
cionados con el síndrome de resistencia a la insulina. En la actualidad, las glitazonas deben considerarse exclusivamente como fármacos hipoglucemiantes, y están indicadas en pacientes con DM2 cuando las medidas de cambio de estilo de vida y la metformina no son suficientes para alcanzar ob-  
jetivos terapéuticos<sup>12</sup>. El avance en la investigación clínica seguramente responderá algunas de las preguntas acerca del potencial papel de las tiazolidinadionas en la prevención primaria de la diabetes mellitus. Asimismo, es de esperar que en un futuro próximo se consolide su uso en las enfer-  
medades relacionadas con la resistencia a la insulina.

## BIBLIOGRAFÍA

- Tack CJJ, Smits P. Thiazolidinedione derivatives in type 2 diabetes mellitus. *J Med*. 2006;64:166-74.
- Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med*. 2004;351: 1106-18.
- Chawla A, Repa JJ. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the X-files. *Science*. 2001;294:1866-70.
- Nolan JJ, Ludvik B. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med*. 1994; 331:1188-93.
- Basu A, Jensen MD, McCann F, Mukhopadhyay D, Joyner MZ, Rizza RA. Effects of pioglitazone versus glipizide on body fat distribution, bodywater content, and hemodynamics in type diabetes. *Diabetes Care*. 2006;9:510-14.
- Nolan JJ, Ludvik B, Beerdse P, Joyce M, Olefsky J. Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N Engl J Med*. 1994;331:1188-93.
- Suter SL, Nolan JJ, Wallace P, Gumbiner B, Olefsky JM. Metabolic effects of new oral hypoglycemic agent CS-045 in NIDDM subjects. *Diabetes Care*. 1992;15:193-203.
- Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and chronic vascular inflammatory disease. *Endocrine Rev*. 2003;24:278-301.
- Matsuda M, Shimomura I, Sata M, Arita Y, Nishida N, Maeda N, et al. Role of adiponectin in preventing vascular stenosis: the missing link of adipo-vascular axis. *J Biol Chem*. 2002;277:37487-91.
- Khan MA, Peter ST, Xue JL. A prospective, randomized comparison of the metabolic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes who were previously treated with glitazone. *Diabetes Care*. 2002;25:708-11.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Robert J, Heine Rury R, Robert S, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. Consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and European Association for the study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29:1963-71.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformine or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
- Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Marroquin A, Goico J, Ochoa C, et al. Effect of pioglitazone on pancreatic beta-cell function and diabetes risk in Hispanic women with prior gestational diabetes. *Diabetes*. 2006;55: 517-22.
- Miyazaki Y, Glass L, Triplitt C, Matsuda M, Cusi K, Mahankali A, et al. Effect of rosiglitazone on glucose and non-esterified fatty acid metabolism in type 2 diabetic patients. *Diabetologia*. 2001;44:2210-9.
- Goldberg R, Kendall DM, Deeg MA, Buse JB, Zagar AJ, Pinaire JA, et al. A comparison of lipid and glycemic effects of pioglitazone and rosiglitazone in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*. 2005;28:1547-54.
- DREAM (Diabetes Reduction Assessment with Ramipril and Rosiglitazone Medication) Study. Prevention of type 2 diabetes with ramipril and/or rosiglitazone in persons with dysglycemia but no cardiovascular disease. *Lancet*. 2006;61:728-32.
- Panutti B, Fonseca V. Effects of PPAR gamma agonists on cardiovascular function in obese non-diabetic patients. *Vasc Pharmacol*. 2006;45: 29-35.
- Freemantle N. How well does the evidence on pioglitazone back up researchers claims for a reduction in macrovascular events? *BMJ*. 2005; 331:836-8.
- Chan KA, Truman A, Gurwitz JH, Hurley JS, Martison B, Prat R, et al. A cohort study of the incidence of serious acute liver injury in diabetic patients treated with hypoglycemic agents. *Arch Intern Med*. 2003;163: 728-34.
- Rajagopalan R, Iyer S, Pérez A. Comparison of pioglitazone with other antidiabetic drugs for associated incidence of liver failure: no evidence of increased risk of liver failure with pioglitazone. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7:161.
- Hussein Z, Wentworth JM, Nankervis AJ, Projeto J, Colman PG. Effectiveness and side effects of thiazolidinediones for type 2 diabetes: real-life experience from a tertiary hospital. *Med J Aust*. 2004;181:536-9.
- Marcy TR, Britton ML, Blevins SM. Second-generation thiazolidinediones and hepatotoxicity. *Ann Pharmacother*. 2004;38:1419-23.
- Farley-Hills E, Sivasankar R, Martin M. Fatal liver failure associated with pioglitazone. *BMJ*. 2004;329:429.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356:2457-71.
- Psaty BM, Furberg CD. Rosiglitazone and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2007;356:2522-4.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, 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 randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
- Von Eschenbach AC, Commissioner of Food and Drugs. Statement before the Committee on Oversight and Government Reform. United States House of Representatives. Avandia. 2007.
- Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2006;355:2297-307.
- The UKPDS Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformine on the complications of diabetes. *Lancet*. 1998;352:854-65.
- Hirsh IB. A real-word approach to insulin therapy in primary care practice. *Clin Diabetes*. 2005;23:78-86.