

blood pressure is being treated with enalapril/HCTZ and she also takes aspirin 100 mg/day and simvastatin 20 mg/day. It is seen in her family background that one brother died suddenly at 50 years of age. Her physical examination shows a BMI of 32.4 Kg/m<sup>2</sup>, and she has no edemas in the lower limbs. Her BP is 154/82 mmHg and creatinine 0.9 mg/dL. She has no microalbuminuria and her liver function is normal.

What treatment do you think would be the more appropriate?

- 1 - Add glitazones.
- 2 - Add incretin mimetics (GLP 1 / DPP-4).
- 3 - Slow acting insulin.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Añadir glitazonas. Dra. Lourdes Mateos

A la hora de valorar el tratamiento de la paciente propuesta es necesario hacerlo de forma global, teniendo en cuenta que padece diabetes mellitus tipo 2 (DM2), HTA y dislipemia, factores que contribuyen de forma exponencial al riesgo de padecer un evento vascular.

Nuestra opción es valorar la asociación de glitazonas a la metformina, que ya está tomando, para un mejor control de la glucemia. Esta opción está valorada en los consensos de la American Diabetes Association (ADA)<sup>1</sup> y de la National Institute for Clinical Excellence (NICE)<sup>2</sup>, como segundo escalón terapéutico, por lo que podría ser una opción adecuada según las guías de práctica clínica.

Los glitazonas activan receptores nucleares peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ) y ejercen su acción a través de cuatro mecanismos conocidos:

1. Mejoran la resistencia insulínica con poca o nula tendencia a producir hipoglucemia. Por ello, el Consenso de la ADA de 2006<sup>1</sup> las situó en un segundo escalón terapéutico, junto con las sulfonilureas y la insulina. En el año 2009 se consideraron "tratamientos menos validados"<sup>3</sup>. Si el 90% de los pacientes con DM2 tiene resistencia insulínica y ésta es más evidente cuanto mayor es el IMC<sup>4,5</sup>, parece lógico que las glitazonas puedan ser de utilidad.
2. Incrementan la captación de glucosa por el músculo esquelético al regular las citocinas de los adipocitos responsables de la sensibilización a la insulina.
3. Disminuyen la producción hepática de glucosa.
4. Preservan la función de células beta. Siempre es útil un fármaco que mantenga el mayor tiempo posible su efecto, sin producir graves hipoglucemias, por el riesgo cardiovascular de éstas (estudio ADOPT)<sup>6</sup>.

Se ha comprobado que la duración del control de la glucosa con las glitazonas, al preservar la función de las células beta, es mayor que con metformina o con sulfonilureas<sup>6</sup>.

Respecto al perfil lipídico, no se señala el colesterol total, el colesterol LDL o el nivel de triglicéridos, aunque la enferma tomara una dosis baja de estatinas.

Tanto la rosiglitazona como la pioglitazona aumentan el colesterol-HDL. La pioglitazona reduce los triglicéridos, pero no así la rosiglitazona. Ambas disminuyen las concentraciones de ácidos grasos libres circulantes, probablemente al potenciar los efectos antilipolíticos de la insulina. También parece que ambas glitazonas contribuyen a la disminución del grosor íntima-media de las carótidas, efectos independientes del control de la glucemia<sup>7</sup>.

En esta paciente el control de la presión arterial (PA) no se adecúa a las guías actuales de la hipertensión arterial<sup>8</sup>. Las glitazonas mejoran de forma moderada la PA, como se demostró en el estudio PRO-ACTIVE<sup>9</sup>, realizado de forma prospectiva en pacientes con DM2 aleatorizados para recibir glitazona o placebo. Los efectos sobre la PA son pequeños (reducción 2-3 mmHg), pero suficientes para disminuir un 15-20% el riesgo relativo de ictus.

Su mecanismo de acción es re establecer la liberación de óxido nítrico endotelial dependiente de la insulina e inhibir parcialmente los canales del calcio.

Como posibles efectos adversos cabe mencionar el aumento de peso y la aparición de edemas periféricos (sexo femenino y edad como factores facilitadores), por retención del sodio a nivel renal con aumento del volumen plasmático y bloqueo de los canales L del calcio.

La decisión de pautar glitazonas no debe ser ajena a la polémica suscitada por el metaanálisis en el que se comunicó el hallazgo de un incremento en la incidencia de IAM y muerte cardiovascular, y un aumento no significativo de la mortalidad total en los pacientes tratados con rosiglitazona. Este análisis se realizó con resultados globales de diversos ensayos clínicos (no con los datos individuales de cada paciente), lo que pudo influir en los resultados. En este sentido no se ha podido demostrar que la rosiglitazona se asocie a un aumento de la mortalidad cardiovascular<sup>10</sup>. Los resultados del estudio RECORD<sup>11</sup>, diseñado para demostrar que la rosiglitazona no es inferior frente a sulfonilureas, no han mostrado diferencias significativas en la incidencia de muerte o de episodios cardiovasculares adversos en pacientes con DM2 tratados con metformina y aleatorizados para recibir rosiglitazona o sulfonilureas (grupo control). El estudio BARI-2D, que concluirá en el año 2010, tiene como objetivo primario valorar la mortalidad global por todas las causas en pacientes tratados con rosiglitazona.

La Agencia Española del Medicamento, así como la ficha técnica de la rosiglitazona, ha incluido como contraindicaciones la "insuficiencia cardíaca o historia de insuficiencia cardíaca de clase I a la IV de la New York Heart Association (NYHA)" y "riesgo elevado de fracturas". La Agencia Europea de Medicamentos (EMEA) ha concluido que los beneficios de la rosiglitazona continúan superando los riesgos.

Por consiguiente, la enferma descrita carece de cualquier contraindicación para la posible asociación de glitazona (pioglitazona/ rosiglitazona). En algún consenso<sup>2</sup> se señala que el uso de glitazonas, como segunda opción terapéutica, asociado a la metformina, podría quedar limitado a los pacientes con hipoglucemias inaceptables con otras opciones

terapéuticas. Las glitazonas también podrían estar indicadas con sulfonilureas en pacientes con intolerancia a la metformina.

La paciente presenta datos que justificarían la indicación de glitazonas: obesidad, resistencia insulínica, necesidad de descender la HbA<sub>1c</sub> de forma razonable y mantenida, sin hipoglucemias, y una PA no controlada, así como la conveniencia de mejorar el control lipídico.

En suma, la administración de glitazonas es una opción valorada en las guías de práctica clínica. No son inferiores a las sulfonilureas y aportan mayor seguridad con respecto a la hipoglucemia. Es valorable la comodidad de su administración frente a la insulina (a igualdad de eficacia) y posiblemente sea uno de los grupos farmacológicos que ofrecen mayores beneficios globales para la protección vascular del paciente con DM2.

## Bibliografía

1. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, Rury R, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29:1963-72.
2. Type 2 diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). 2008. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66diabetesfullguideline.pdf>.
3. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Ferrannini E, Colman RR, Sherwin R, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32:193-203.
4. Levovitz H. Insulin resistance- a common link between type 2 diabetes and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab.* 2006;8 2337-249.
5. Olefsky JM. Treatment of insulin resistance with peroxisome proliferators-activated receptor gamma agonist. *J Clin Invest.* 2000;106:467-72.
6. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy (for the ADOPT Study Group). *N Engl J Med.* 2006;355:2427-43.
7. Goldberg RB, 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.
8. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertension.* 2007;1105-87.
9. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdman E, Massi Benedetti M, Moulou IK, et al. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PRO-ACTIVE Study: A randomized controlled trial. *Lancet.* 2005;366:1279-89.
10. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazones on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Eng J Med.* 2007;356 2457-71.
11. Home PH, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Gomis R, Hanefeld M, Jones NP, et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes. An interim analysis. *N Engl J Med.* 2007;357:28-38.

doi: 10.1016/j.rce.2009.04.004

## Añadir incretín miméticos. Dr. J. Herraez García

La paciente referida no ha conseguido los objetivos terapéuticos que establecen las guías clínicas<sup>1</sup> para ninguno de los factores de riesgo cardiovascular mencionados: cifras de glucemia hasta 160 mg/dl, hemoglobina glicada (HbA<sub>1c</sub>) del 8,1%, cifras de presión arterial elevadas e IMC de 32,4 kg/m<sup>2</sup>.

La asociación terapéutica de metformina y sulfonilureas (glipizida) es insuficiente. La decisión de potenciar el tratamiento antihiperglucémico debe ser inmediata, para controlar la glucemia basal, la glucemia posprandial y, fundamentalmente, para reducir los niveles de HbA<sub>1c</sub> hasta las cifras recomendadas (<7,0%).

La opción terapéutica elegida debe cumplir estas tres condiciones: a) evidencia probada para reducir la glucemia basal y posprandial y para disminuir la HbA<sub>1c</sub>; b) neutralidad sobre la ganancia de peso y si es posible facilitar su pérdida, y c) que haya demostrado un efecto beneficioso añadido sobre los factores de riesgo cardiovascular.

Una opción posible es el tratamiento con incretín miméticos<sup>2-8</sup>. En la actualidad se dispone de análogos del GLP-1 (exanatide y liraglutide) y de inhibidores de la DPP-4 (I-DPP-4: sitagliptina y vildagliptina). Los análogos del GLP-1 reducen discretamente la HbA<sub>1c</sub> y la glucemia posprandial. Tienen una indicación selectiva en pacientes con DM2 y obesidad, cuando la pérdida de peso es una consideración importante y el nivel de HbA<sub>1c</sub> es mayor del 8%. También están indicados antes de la insulinización; cuando la hipoglucemia puede entrañar un riesgo grave. Los análogos del GLP-1 no producen hipoglucemias significativas, ejercen cierta protección sobre las células beta del páncreas y se ha demostrado, con el exanatide, una acción valorable sobre algunos factores de riesgo vascular (HTA y dislipemia)<sup>7,8</sup>.

Los efectos adversos de los análogos del GLP-1 son principalmente digestivos (náuseas, vómitos o pancreatitis). No existen estudios a largo plazo que nos informen de su efectividad y complicaciones. Su administración es subcutánea (2 dosis de exanatide/1 de dosis liraglutide) y su precio es elevado.

Los inhibidores de la DPP-4 (I-DPP-4) son una alternativa valorable, ya que reducen la HbA<sub>1c</sub> entre el 0,7 y el 1,0%. Estos fármacos controlan adecuadamente la glucemia posprandial, tienen un efecto neutro sobre el peso, no causan hipoglucemias reseñables y ejercen un efecto lipolítico leve y cierta protección sobre las células beta. Los efectos adversos son valorables (infecciones urinarias, nasofaríngeas, cefaleas o elevación de transaminasas), pero su tolerancia, en general, es buena, si bien en distinto grado para la sitagliptina y la vildagliptina.

Los I-DPP-4 deben usarse siempre en asociación con otros antidiabéticos orales. Faltan estudios que demuestren un beneficio a largo plazo en el área cardiovascular. Su precio es elevado.

¿Son preferibles los I-DPP-4 a los análogos del GLP-1? Las ventajas de la vía oral, la dosis única diaria, el efecto complementario a otros antidiabéticos orales y su perfil de seguridad hacen preferibles los I-DPP4 sobre los análogos del GLP-1.