

Efectos no hipoglucemiantes de las glitazonas

J.F. Ascaso

Departamento de Medicina. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Universitat de Valencia. Valencia. España.

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica de etiopatogenia heterogénea en la que la resistencia a la insulina (IR) y la alteración de la secreción de la insulina ejercen un notable papel en el desarrollo de la hiperglucemia y de sus complicaciones crónicas. Algunos estudios han demostrado que más del 50% de los pacientes diabéticos evolucionan con mal control metabólico, por lo que el adecuado control de la hiperglucemia representa un problema clínico frecuente. Por tanto, la aparición de nuevos fármacos antidiabéticos, que influyen en uno de los mecanismos fundamentales en el desarrollo de la diabetes y de sus complicaciones, tiene un gran interés¹.

Las tiazolidinedionas o glitazonas son una nueva clase de fármacos aprobados para el tratamiento de la DM2 con IR; de ellos, la rosiglitazona y la pioglitazona han sido recientemente comercializadas en España y aprobadas para su uso en combinación con otros antidiabéticos orales. Sin embargo, en América del Norte fueron comercializados en 1999 y su uso fue autorizado tanto en monoterapia como asociado a otros hipoglucemiantes orales o a insulina². Su efecto hipoglucemiante se debe fundamentalmente a su acción en el tejido graso y en el músculo esquelético, donde producen un aumento de la sensibilidad celular a la insulina con aumento de la captación de glucosa y, aunque con menor intensidad, también actúan disminuyendo la producción hepática de glucosa. A través de estos mecanismos

mejoran la homeostasis de la glucosa en sujetos diabéticos con IR. Aunque los mecanismos de acción de este grupo de fármacos son, en parte, desconocidos, la mayoría se debe al estímulo de los receptores nucleares PPAR γ , receptores relacionados con la diferenciación celular, fundamentalmente de los adipocitos. Estos receptores se expresan también en muchos otros tejidos, como el musculoesquelético, hígado, corazón, riñón y células de la pared arterial. Asimismo, pueden activar, con menor intensidad, los receptores nucleares PPAR α y PPAR δ . La activación de los PPAR γ por las glitazonas induce la captación periférica de glucosa, su utilización metabólica captación de ácidos grasos, lipogénesis y diferenciación adipocitaria y disminuye la liberación de ácidos grasos libres (AGL), a la vez que aumenta su oxidación en los adipocitos, con lo que indirectamente contribuye a disminuir la IR. También disminuyen la producción hepática de las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y aumentan la actividad lipoproteinlipasa, lo que conlleva un aumento del catabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos y secundariamente un aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y del tamaño de las de baja densidad (LDL). Además, se ha descrito su posible efecto inhibitorio de la síntesis de colesterol independiente de la acción sobre PPAR γ ³, por lo que las glitazonas pueden tener también un importante efecto modulador del metabolismo lipídico y de otros componentes del síndrome de IR.

La IR, definida como respuesta defectuosa o anormal de la acción de la insulina en los tejidos periféricos, da lugar al síndrome metabólico y a enfermedad cardiovascular (ECV) precoz, sobre todo en sujetos con factores exógenos agravadores de la IR,

Correspondencia: Dr. J. F. Ascaso.
Hospital Clínico Universitario de Valencia.
Departamento de Medicina. Universitat de Valencia.
Blasco Ibáñez, 1. 46010 Valencia. España.

como la obesidad abdominal o la inactividad física. Si persiste la IR los sujetos con predisposición genética podrán desarrollar DM2, lo que conlleva un aumento considerable de su riesgo cardiovascular.

El síndrome metabólico se caracteriza por la asociación de diferentes alteraciones que incluyen la obesidad abdominal, dislipemia (hipertrigliceridemia, descenso del colesterol HDL [cHDL] y presencia de LDL pequeñas y densas junto con un aumento plasmático de los AGL), hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, estado procoagulante y proinflamatorio, entre otras⁴. La DM2 evoluciona con las mismas alteraciones descritas más hiperglucemia crónica elevada (≥ 126 mg/dl) que produce un aumento de la glucosilación de las proteínas y del estrés oxidativo y disfunción endotelial⁵. Como se ha comentado, tanto el síndrome metabólico como la DM2 conllevan un elevado riesgo cardiovascular por la IR y por los factores de riesgo acompañantes.

Los sujetos diabéticos tienen un riesgo relativo de ECV de 13,5, riesgo similar al que tienen los sujetos no diabéticos que ya han sufrido un infarto de miocardio⁶. Datos actuales^{7,8}, obtenidos en población general con seguimiento entre 12 y 16 años, sugieren que el síndrome metabólico y la intolerancia a la glucosa aumentan la mortalidad global y el riesgo relativo de enfermedad un 4,1 y un 5,1, respectivamente. Estos datos subrayan que se trata de un problema importante desde el punto de vista socio-sanitario, por la elevada prevalencia de ambas alteraciones (30% de la población general para el síndrome metabólico y 10% para la DM2) y por la morbimortalidad asociada a ambos procesos⁹.

La prevención cardiovascular en el síndrome metabólico y DM2 consiste en el control y tratamiento individualizado de los diferentes componentes del síndrome de IR. Ello implica el control de la dislipemia con medidas higienicodietéticas y, cuando sea necesario, como sucede en la mayor parte de los casos, con la adición de fármacos hipolipemiantes: estatinas, fibratos o asociación de ambos¹⁰; estos fármacos han demostrado una reducción de la morbimortalidad cardiovascular en los sujetos tratados con éstos. La disminución de las cifras de presión arterial y de microalbuminuria se relacionan también con una reducción de la morbimortalidad por arteriosclerosis¹¹. Las estatinas, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA-II) han demostrado un efecto beneficioso en la reducción de las complicaciones cardiovasculares mayor del esperado por la reducción de las cifras lipídicas o de presión arterial, especulándose que

existen efectos vasculoprotectores y renoprotectores específicos de estos fármacos¹². En sujetos diabéticos la mejora del control glucémico no ha demostrado fehacientemente su valor en la prevención de la enfermedad macrovascular, posiblemente por el diseño de los estudios realizados y porque no se han alcanzado y mantenido los valores deseables de HbA_{1c} durante el tiempo adecuado, aunque sí se ha demostrado una reducción del número de episodios cardiovasculares. El tratamiento farmacológico de la hiperglucemia incluye la utilización de antidiabéticos orales en monoterapia o combinaciones e insulina cuando sea necesaria.

Las glitazonas, junto con la acción hipoglucemiante, han demostrado, como hemos comentado, efectos beneficiosos sobre el metabolismo lipídico y el riesgo cardiovascular, lo que las hace interesantes en el tratamiento global del riesgo cardiovascular secundario a las situaciones de IR.

La dislipemia, uno de los principales factores de riesgo cardiovascular en sujetos con IR (síndrome metabólico o DM2), se caracteriza por hipertrigliceridemia (aumento de VLDL y quilomicrones), descenso del cHDL con disminución de cHDL₂ y del cociente cHDL₂/cHDL₃, aumento de los AGL, LDL pequeñas y densas, aumento de la concentración de apolipoproteína (apo) B y de la lipemia posprandial. Este complejo de alteraciones lipídicas que comporta un elevado riesgo cardiovascular ha sido denominado "fenotipo lipoproteico aterogénico". Las glitazonas mejoran la dislipemia al aumentar el cHDL, disminuir los triglicéridos plasmáticos y la apoB; también disminuyen la concentración plasmática de colesterol total, así como la proporción de LDL pequeñas y densas y aumentan la resistencia de las LDL a la oxidación^{13,14}. El efecto sobre las concentraciones plasmáticas de cLDL es muy variables; así, en diferentes estudios se ha demostrado que pueden aumentar discretamente, con o sin diferencias estadísticamente significativas, dependiendo de la glitazona y la dosis utilizada¹⁵. En general, los estudios han demostrado que la pioglitazona disminuye o no modifica la concentración plasmática de LDL y la rosiglitazona no la modifica o produce un discreto aumento, pero ambas disminuyen la proporción de LDL pequeñas y densas, aumentan el tamaño de las LDL y el cociente cLDL/apoB (medida indirecta del incremento del tamaño de las partículas LDL)¹⁶. Sin embargo, la interpretación de estos resultados es difícil, ya que la mayoría de los estudios realizados estaban diseñados para estudiar las variaciones de la glucemia y no de los lípidos plasmáticos.

Las glitazonas disminuyen significativamente los AGL y, en consecuencia, sus efectos deletéreos. Recordemos que los AGL aumentan en el hígado la producción de glucosa y estimulan la síntesis de triglicéridos, apoB y VLDL. En el tejido musculoesquelético inhiben la captación de glucosa estimulada por la insulina y la síntesis de glucógeno¹⁷. En los islotes pancreáticos aumentan la secreción basal de insulina y potencian la producción y liberación de insulina estimulada por la glucosa, pero a largo plazo también tienen un efecto tóxico sobre las células β pancreáticas. Por todas estas acciones, se considera que los AGL tienen un importante papel en el desarrollo y agravamiento de la IR¹⁸ y por ello la reducción de sus concentraciones plasmáticas tras el tratamiento con glitazonas parece tener un importante papel protector contra sus efectos deletéreos.

La hipertensión arterial, muy frecuente en sujetos con síndrome metabólico y DM2¹⁹, se explica por diversos mecanismos relacionados con la IR²⁰. La hipertensión es uno de los principales factores de riesgo para la arteriosclerosis, fundamentalmente para la enfermedad cerebrovascular isquémica. Por otra parte, la microalbuminuria aumenta 2,3 veces el riesgo relativo de ECV. Se ha demostrado que las glitazonas pueden disminuir las cifras de presión arterial en modelos de ratas hipertensas^{21,22} y, más recientemente, se ha observado que la pioglitazona disminuye la presión arterial en sujetos con DM2. Contrariamente, en sujetos con nefropatía diabética incipiente tratados con troglitazona se demostró una disminución de la microalbuminuria, sin modificación de las cifras de presión arterial²³.

Finalmente, la disfunción endotelial es otro importante mecanismo aterogénico en la IR (síndrome metabólico y DM2) que se produce a través de diversos mediadores como TNF α , LDL oxidadas, AGL, hiperglucemia, etc. Estos mediadores producen una disminución de la producción de óxido nítrico y un aumento de la endotelina, así como una situación de inflamación crónica con aumento de citocinas y proteína C reactiva y estado procoagulante con trombosis y fisura de las placas ateromatosas^{24,25}. Las glitazonas pueden modificar directamente estas alteraciones de la pared arterial relacionadas con la aterogénesis, ya que inhiben la expresión y actividad funcional de las metaloproteinasas y pueden tener un efecto antiinflamatorio y disminuir la proteína C reactiva²⁶. Otro interesante mecanismo antiaterogénico de las glitazonas es la disminución de la migración y proliferación de células musculares lisas en la pared arterial.

Las glitazonas tienen un efecto hipoglucemiante por aumento de la captación periférica de glucosa y

una disminución de su producción hepática, mecanismos que producen una disminución de la glucosa plasmática y de la HbA_{1c}. La potencia de las glitazonas en estos efectos es muy similar, pero, además, actúan sobre los diferentes componentes que forman parte del síndrome de IR o síndrome metabólico, ya que disminuyen la insulina y los triglicéridos plasmáticos, aumentan las HDL, disminuyen la oxidación lipídica, producen una redistribución favorable de la grasa corporal, disminuyen las resistencias vasculares y mejoran la función endotelial, con mayor o menor efecto entre los diferentes componentes de este grupo farmacológico. Faltan estudios clínicos para confirmar que estos fármacos disminuyen el riesgo cardiovascular en sujetos con DM y si son capaces de disminuir la incidencia de diabetes y ECV en sujetos con IR o síndrome metabólico.

En general, las glitazonas son fármacos bien tolerados. En su momento, la troglitazona produjo alteración de la función hepática en el 2% de los casos e insuficiencia hepática grave ocasionalmente; este último efecto adverso motivó su retirada del mercado. Aunque con la rosiglitazona y la pioglitazona no existe aumento significativo de alteraciones hepáticas, se han descrito dos casos de fallo hepático. Por ello se recomienda la monitorización de la función hepática en los pacientes tratados con glitazonas. Otros efectos secundarios son la disminución del hematocrito por aumento del volumen plasmático y aumento del peso corporal.

Por todas las características descritas, las glitazonas son una buena opción terapéutica en los sujetos con DM2 y síndrome de IR, donde actuarán como hipoglucemiantes al disminuir la IR y podrán controlar, o al menos mejorar, los demás componentes del síndrome de IR o síndrome metabólico. Faltan estudios que establezcan los posibles beneficios del tratamiento con glitazonas en el síndrome metabólico con intolerancia a la glucosa, tanto en la prevención de la diabetes como de la ECV; los resultados de este tipo de estudio se conocerán en los próximos años.

Bibliografía

1. Bailey CJ. Potential new treatments for type 2 diabetes. *Trends Pharmacol Sci* 2000;21:259-65.
2. Parulkar AA, Pendregrass ML, Granda-Ayala R, Lee TR, Fonseca VA. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001;134:61-71.
3. Wang M, Wise SC, Leff T, Su TZ. Troglitazone, and antidiabetic agent, inhibits cholesterol biosynthesis through a mechanism independent of PPARgamma. *Diabetes* 1999; 48:245-60.
4. Hanefeld M. The metabolic syndrome: roots, myths, and facts. En: *The metabolic syndrome*. Hanefeld M, Leonhardt W, eds. Jena: Gustav Fischer, 1997; p. 13-24.

5. Lyons TJ, Jemkins AJ. Lipoprotein glycation and its metabolic consequences. *Curr Opin Lipidol* 1997;8:174-80.
6. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
7. Saydah SH, Loria CM, Eberhardt MS, Brancati FL. Subclinical states of glucose intolerance and risk of death in the U.S. *Diabetes Care* 2001;24:447-53.
8. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
9. Ascaso JF, Romero P, Real JT, Priego A, Valdecabres C, Carmena R. Cuantificación de insulinoresistencia con los valores de insulina basal e índice HOMA en una población no diabética. *Med Clin (Barc)* 2001;117:530-3.
10. American Diabetes Association. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2001;24(Supl 1):S58-61.
11. Lakshman MR, Reda DJ, Materson BJ, Cushman WC, Freis ED. Diuretics and betablockers do not have adverse effects at 1 year on plasma lipid and lipoprotein profiles in men with hypertension. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *Arch Intern Med* 1999;159:551-8.
12. Kennon B, Fisher M. HOPE study. Practical consequences for diabetic patients. *Pract Diab Int* 2000;17:191-4.
13. Nass CM, Blumenthal RS. Glitazones and the potential improvement of lipid profiles in diabetes patients at high risk for cardiovascular disease. *Am J Manag Care* 2000;6(Supl 24):S1247-56.
14. Marais AD. Therapeutic modulation of low-density lipoprotein size. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:597-602.
15. Sunayama S, Watanabe Y, Daida H, Yamaguchi H. Thiazolidinediones, dyslipidaemia and insulin resistance syndrome. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:397-402.
16. King AB. A comparison in a clinical setting of the efficacy and size effects of three thiazolidinediones. *Diabetes Care* 2000;23:556-7.
17. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997;46:3-10.
18. Boden G. Free fatty acids - The link between obesity, insulin resistance and type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2001;7:44-51.
19. Rantala AO, Kauma H, Lilja M, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA. Prevalence of the metabolic syndrome in drug-treated hypertensive patients and control subjects. *J Intern Med* 1999;245:163-74.
20. Esler M, Rumantir M, Wieser Glen, Kaye D, Hasting J, Lamberg G. Sympathetic nervous system and insulin resistance: from obesity to diabetes. *Am J Hypertens* 2001;14(Supl 1):S304-9.
21. Kaufman LN, Peterson MM, DeGraange LM. Pioglitazone attenuates diet induced hypertension in rats. *Metabolism* 1995;44:1105-9.
22. Walker AB, Chattington PD, Buckingham RE, Williams G. The thiazolidinedione rosiglitazone lowers blood pressure and protects against impairment of endothelial function in Zucker fatty rats. *Diabetes* 1999;24:170-5.
23. Imano E, Kanda T, Nakatani Y, Nishida T, Akai K, Motomura M, et al. Effect of troglitazone on microalbuminuria in patients with incipient diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 1998;21(1):2135-9.
24. Egido J, Hernandez Presa A, Tuñón J, Blanco-Colio LM, Suzuki Y, Plaza JJ, et al. El factor de transcripción B (NFkB) y las enfermedades cardiovasculares. *Cardiovasc Risk Factors* (ed. española) 2000;9:92-103.
25. Golovchenko I, Goalstone ML, Watson P, Brownlee M, Draznin B. Hyperinsulinemia enhances transcriptional activity of nuclear factor-kappaB induced by angiotensin II, hyperglycemia, and advanced glycosylation end products in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2000;87:722-4.
26. Spiegelman BM. PPARgamma in monocytes: less pain, any gain? *Cell* 1998;93:153-5.