

Las incretinas, una nueva diana en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: ¿es mejor inhibir DDP-IV o usar un análogo de GLP-1?

Resumen de la ponencia presentada por el:

Dr. Manuel Puig

Hospital Clínic. Barcelona, España

Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

En los últimos años el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, siguiendo un esquema fisiopatológico, ha intentado resolver algunos de los factores que desde el punto de vista fisiopatológico lesionan y dificultan la función de la célula beta. Finalmente, en pacientes con cierto grado de predisposición genética y en ciertas condiciones medio-ambientales, siendo la obesidad la más importante de ellas, se condiciona el desarrollo de la hiperglucemia. Podemos actuar sobre la secreción de insulina mediante compuestos de tipo secretagogos (sulfonilureas y meglitinidas), mejorar la respuesta a la insulina endógena mediante inhibición de la producción hepática de glucosa (biguanidas) o mejorando la resistencia a la insulina (biguanidas y tiazolidindionas), enlentecer la absorción de carbohidratos mediante inhibidores de la alfa-glucosidasa o definitivamente con tratamiento sustitutivo con insulina.

Los tratamientos clásicos de la diabetes mellitus tipo 2 no modifican el curso natural de la enfermedad. El curso natural de la enfermedad, en la mayor parte de los pacientes, condiciona un decremento de la función y un empeoramiento del control glicémico aun aumentando hasta la dosis máxima los distintos compuestos farmacológicos que disponemos en la actualidad para el tratamiento de esta enfermedad. La historia natural de la enfermedad es que ésta vaya progresando y finalmente los pacientes suelen precisar, muchos de ellos, tratamiento sustitutivo con insulina. Pero los tratamientos clásicos no están exentos de problemas, se asocian a la presencia de hipoglucemias, a ganancia ponderal muchos de ellos, y se discute inclusive la seguridad que puedan tener algunos de ellos, siendo objeto de debate en los últimos años.

Cuando diagnosticamos a un paciente de diabetes mellitus tipo 2 lo estamos haciendo ya probablemente de forma un poco tardía y en el momento del diagnóstico la mayor parte de los pacientes ya tienen una función beta celular reducida en aproximadamente un 50%. Con la evolución del

tiempo va decayendo la función beta celular aproximadamente un 6-8% a lo largo de los años de tal manera que los pacientes van a necesitar, en la mayoría de los casos, tratamiento con insulina, tarde o temprano (Figura 1). Esto no siempre es así, ya que existen pacientes en los que este fenómeno se produce de manera más dinámica, más rápida y otros en los cuales la función de la célula beta es con el tiempo algo mejor.

Existe el concepto, cada vez más reconocido, de que buena parte de la pérdida de la función de la célula beta es debida a muerte de la célula beta, a disminución de la masa beta celular por la existencia de un entorno en el cual la lipotoxicidad, por una parte, y, por otra, la activación inmune favorecen la muerte de células beta. Un estudio reciente publicado en *Diabetes* en el año 2003, mediante el análisis de páncreas obtenidos de cadáveres, comparó la masa beta celular residual en sujetos obesos y delgados. Dentro del grupo de sujetos obesos se evidenció una pérdida del 50% de la masa beta celular al comparar sujetos no diabéticos con sujetos con intolerancia a la glucosa y del 63% en sujetos con diabetes mellitus tipo 2. En el grupo de sujetos delgados se encontró una pérdida aproximada del 41% de la masa beta celular en sujetos diabéticos (Figura 2).

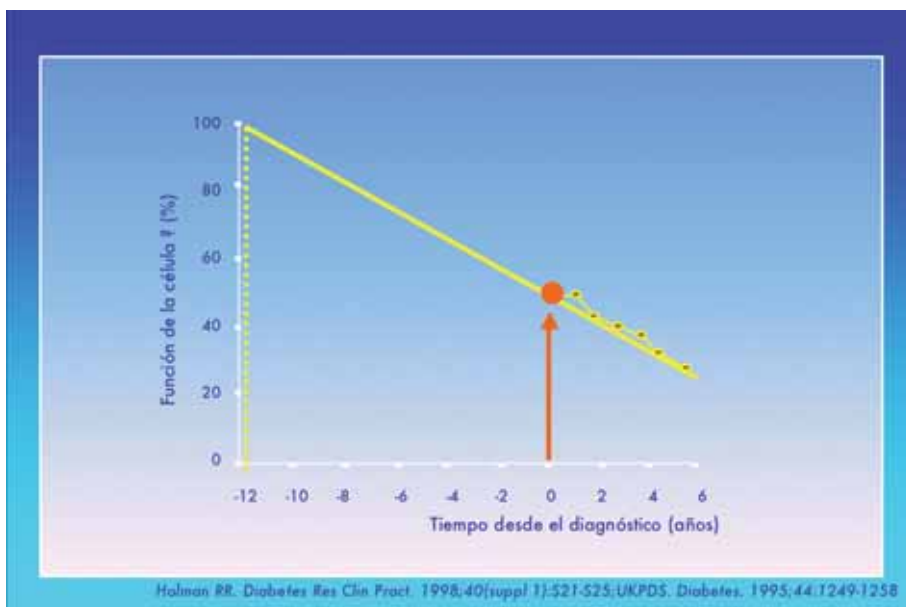


Fig. 1. Disminución de la función beta celular a lo largo del tiempo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

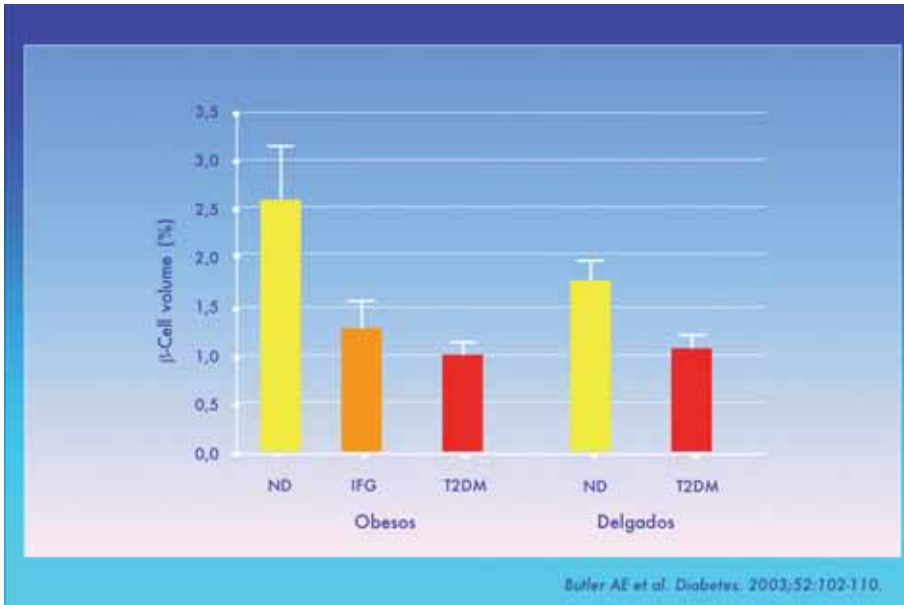


Fig. 2. Masa de células beta en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Dentro del tratamiento de la diabetes mellitus uno de los temas que todavía está pendiente de resolver es cómo conseguir nuevas terapias que reviertan la situación en la cual de forma progresiva, y más o menos reversible, la masa de células beta va disminuyendo a lo largo del tiempo. El concepto incretina, que nace a finales de los 70 por grupos alemanes, ha sido retomado en los años 80 y sobre todo en los 90 y ha llevado a que obtengamos hoy en día varios productos farmacológicos, ya comercializados en nuestro país. El efecto incretina es aquel fenómeno por el cual se produce ante una carga de glucosa, administrada vía oral o intravenosa, un incremento del péptido c, de la secreción de insulina, el cual es muy superior cuando administramos la glucosa vía oral en comparación con cuando la administramos vía intravenosa. Esto es debido a que cuando la glucosa actúa a nivel del intestino se liberan unas hormonas denominadas "incretinas" cuyo efecto principal es producir una secreción potenciada de insulina (Figura 3).

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 lo que encontramos es que si se compara lo que sucede al administrar glucosa intravenosa o vía oral, efecto incretina, y se compara con sujetos control vemos que el incremento de la insulina al administrar glucosa intravenosa en comparación con sujetos control está claramente disminuido (Figura 4). Este hallazgo hizo

pensar que quizá lo que sucede en los diabéticos es que no hay suficientes hormonas incretínicas circulantes o existe algún tipo de fenómeno que da lugar a una acción insuficiente de las hormonas incretínicas. Tras 20 años de investigación la incretina que ha demostrado un papel más relevante en el control de la glicemia y en el fenómeno de potenciación de la secreción insulínica, al administrar glucosa por vía oral, es el GLP-1.

Otro de los importantes es el péptido glucosa dependiente-insulínico (GIP), pero la potencia de este péptido en relación al GLP-1 es muy inferior y toda la investigación farmacológica que ha llevado hasta la obtención de los productos que disponemos en la actualidad se han centrado en GLP-1. Si estudiamos las modificaciones en circulación periférica en sujetos con diabetes mellitus tipo 2 en situación post-prandial tras administrar una comida estándar, vemos que en comparación con los sujetos con glucemias normales en aquellos con diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia a la glucosa el área bajo la curva del GLP-1, en situación post-prandial, es significativamente más bajo (Figura 5). Esto puede ser debido a diversos fenómenos: puede ser que no haya suficiente fenómeno estimulador, puede ser que se degrade a gran velocidad o puede ser que no haya suficiente producción.

GLP-1 es secretada, tras la ingesta de alimento, por las células L del intestino delgado fundamentalmente, pero también del colon produciendo un estímulo de la secreción de insulina glucosa-dependiente, supresión de la secreción de glucagón, enlentecimiento del vaciado gástrico y reducción de la ingesta. Todos estos efectos son antidiabetogénicos. La utilización de este tipo de productos o de productos que tengan este tipo de efectos será beneficiosa para los pacientes diabéticos tipo 2. En sujetos con diabetes mellitus tipo 2 la administración continua de GLP-1 produce una disminución de la glucemia que comparado con placebo tiene la particularidad, y por eso decimos que tiene un efecto gluco-dependiente, de que cuando la secreción de insulina tras la administración de GLP-1 consigue que los niveles de glucemia se normalicen en valores próximos a 100 se produce una autorregulación de la secreción de insulina, aun bajo la administración de GLP-1 de forma continuada, de tal manera que la secreción de insulina baja y no se producen hipoglucemias por exceso de secreción de insulina (Figura 6). Este fenómeno es muy interesante porque cuando conseguimos la normoglucemia la posibilidad, aun bajo tratamiento a dosis farmacológicas de GLP-1, no da lugar a situaciones de hipoglucemias.

Cuando estudiamos lo que sucede en los perfiles de glucemia a lo largo del día mediante la utilización de bombas de perfusión continua de GLP-1 lo que ocurre es que los perfiles de glucemia de los pacientes diabéticos tipo 2 de forma muy clara se acercan a lo que ocurre en los sujetos control (Figura 7).

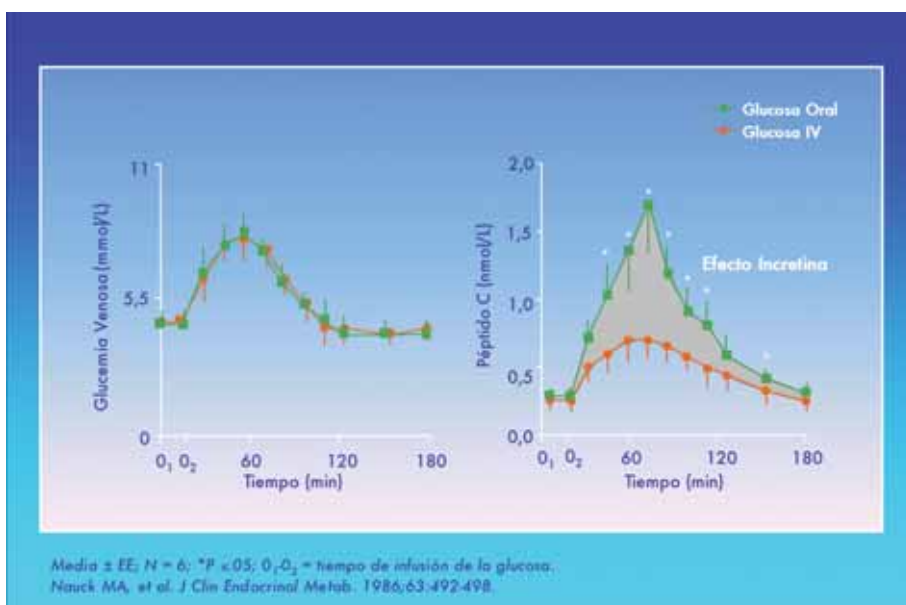


Fig. 3. Efecto incretina.

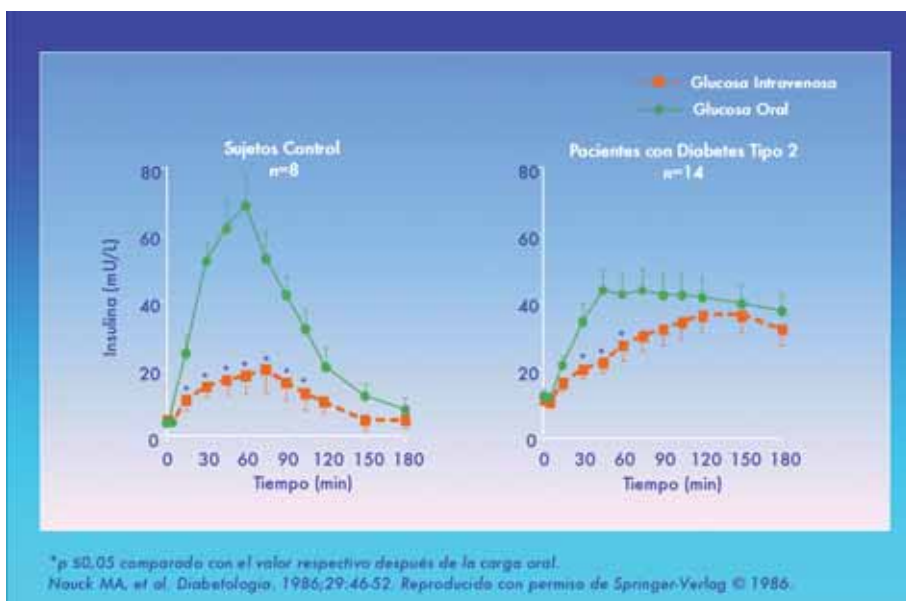


Fig. 4. Reducción del efecto incretina en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

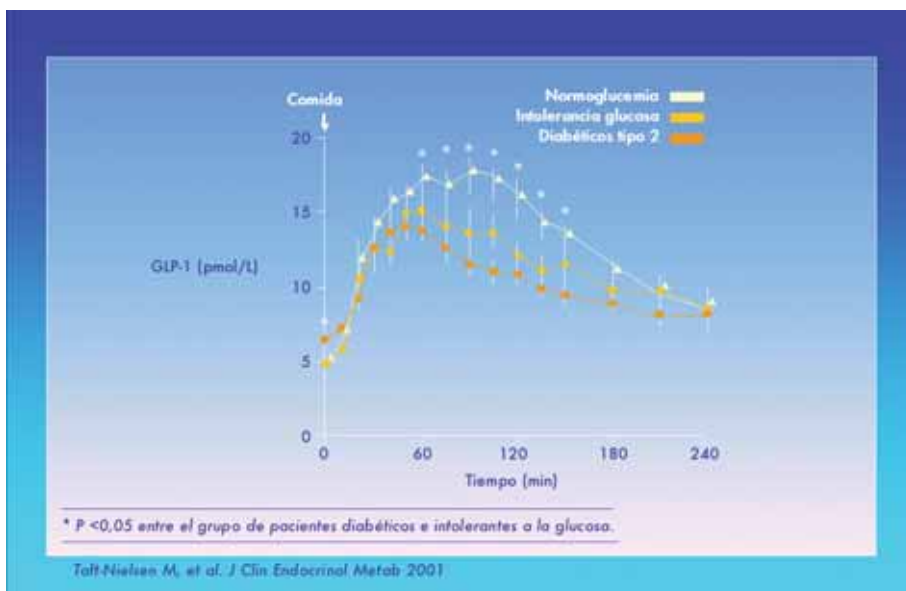


Fig. 5. Niveles post-prandiales de GLP-1 en sujetos diabéticos.

Un estudio investigó los efectos a largo plazo de la administración continua de GLP-1. Se incluyeron 20 pacientes ($n=10$ placebo; $n=10$ GLP-1) con diabetes tipo 2 y recibieron una infusión continua de 6 semanas a través de una bomba de insulina. Este estudio demostró que GLP-1 mejora la función de la célula beta, medida por el péptido C, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 a lo largo del curso de 6 semanas. Además, tuvo efectos sobre el control glucémico, el peso corporal y la resistencia a la insulina. Los pacientes tratados con GLP-1 exhibieron una sólida respuesta del péptido C en la semana 6. El grupo que recibió placebo mostró poco cambio en las concentraciones de péptido C tras 6 semanas (Figura 8).

Además, GLP-1 tiene una serie de nuevas acciones que hace que se conceptúe a esta molécula como una molécula de supervivencia, puesto que tiene acciones citoprotectoras tanto a nivel cardíaco como a nivel cerebral. Hoy en día sabemos que cuando GLP-1 interacciona con su receptor en la célula beta se activa una serie de vías de señalización post-receptoral por las cuales una serie de enzimas y vías en las cuales lo que finalmente se produce es una activación de los fenómenos de proliferación y neogénesis y una desactivación de los fenómenos de apoptosis mediante inhibición de caspasas y otro tipo de vías de señalización intracelular, lo cual da lugar a que estas células sometidas a cultivos o a una interacción con GLP-1 tengan una supervivencia muy superior a las que se producen

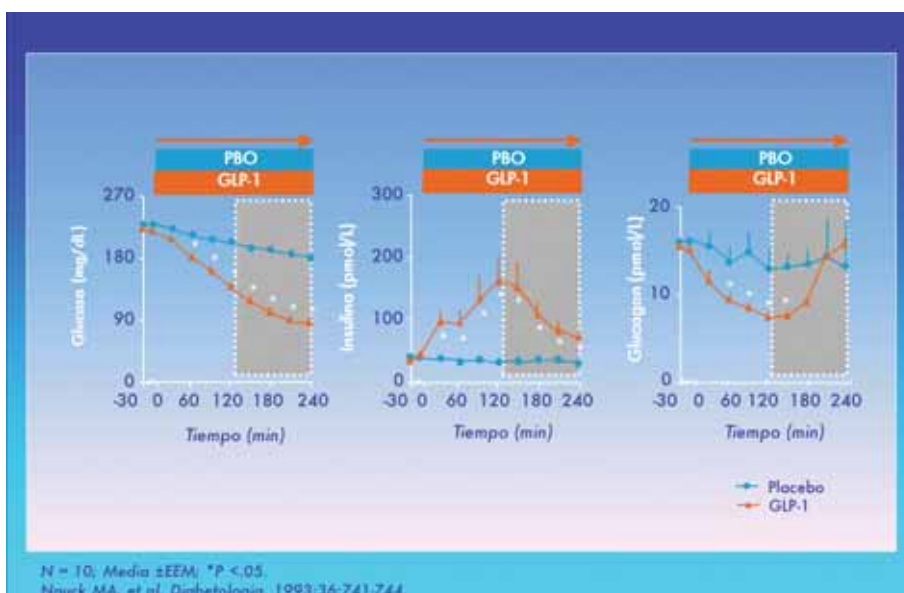


Fig. 6. Los efectos de GLP-1 son glucodependientes en la diabetes mellitus tipo 2.

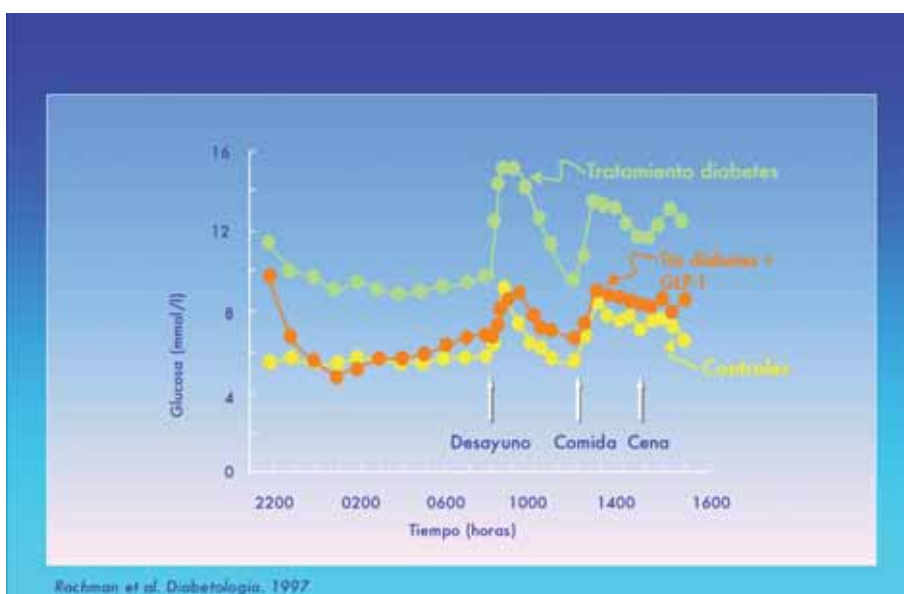


Fig. 7. Efecto de la infusión de GLP-1 en el control glicémico de pacientes diabéticos tipo 2 con fallo de terapia oral.

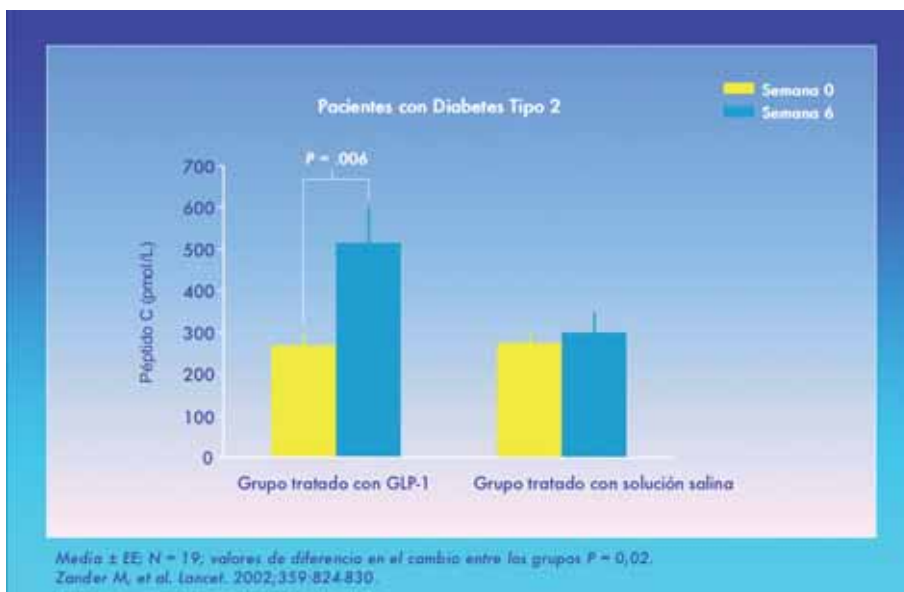


Fig. 8. La infusión continua de GLP-1 durante 6 semanas mejora la función de la célula beta.

cuando no hacemos cultivo con GLP-1. Estudios experimentales con modelos con miocardiopatía dilatada han demostrado que la perfusión con GLP-1 da lugar a una mejoría de una serie de parámetros cardiovasculares como la fracción de eyección, una mejora de la resistencia periférica con mejoría de las cifras de presión arterial y una mejora del "output" cardíaco.

También se ha visto en modelos animales que en los tratados con GLP-1 antes del fenómeno de isquemia-reperfusión, el área que se obtiene de isquemia y de necrosis es inferior. Por todo ello, parece que GLP-1 actúa no sólo a nivel de la célula beta, sino que también tiene un efecto citoprotector en otros órganos.

Varios estudios, publicados hace aproximadamente 4 años, han confirmado la existencia de receptores de GLP-1 a nivel de las células endoteliales. Se estudiaron modelos en los que la función endotelial se medía mediante técnicas de imagen en sujetos diabéticos tratados con perfusión de GLP-1 concluyendo que la disfunción endotelial es parcialmente mejorable cuando se inicia tratamiento con GLP-1.

Uno de los problemas de la utilización clínica de GLP-1 es su muy corta vida media una vez que es secretado desde las células L del intestino, de

tal manera que el péptido desaparece virtualmente de la circulación en aproximadamente 2-3 minutos por acción de la enzima dipeptidil-dipeptidasa-4 (DDP-4). Esta enzima lo que hace es hidrolizar a nivel de la fracción de la zona amino-terminal del péptido produciendo un péptido que es inactivo y que no tiene acciones biológicas conocidas. Las estrategias para resolver este problema han sido, por un lado, obtener análogos LAR de GLP-1 que sean resistentes a DDP-4 (incretina-miméticos) o análogos de GLP-1 e inhibidores de DDP-4 (incretina-potenciadores).

Hay muchas compañías farmacéuticas que están investigando al respecto con múltiples moléculas que están en marcha. El lugar de acción de DDP-4 en la molécula de GLP-1 se sitúa entre una alanina y una glutamina. Se han utilizado péptidos que tienen una modificación de un extremo de la molécula de GLP-1 para que no sea accesible DDP-4 a la misma o incluso puede haber moléculas con albúmina ligada de forma no covalente consiguiendo de esta manera vidas medias más largas por el propio ligamen a la albúmina o por la imposibilidad de DDP-4 de actuar. Existen 2 compuestos, de los cuales uno de ellos, la exendina-4 o exenatida, ya está comercializado en Estados Unidos. El otro compuesto es liraglutida, que probablemente va a ser comercializado en aproximadamente 2 años.

En nuestro mercado ya disponemos de 2 inhibidores de DDP-4, sitagliptina y vildagliptina, ambas son moléculas relativamente parecidas pero de pequeño tamaño. Existen otras en desarrollo, como saxagliptina, que parece ser más potente que sitagliptina y vildagliptina. Estos fármacos inhiben de forma selectiva DDP-4 y con ello restablecen e incrementan los valores de GLP-1, que están relativamente disminuidos en los sujetos con diabetes mellitus tipo 2. Pasados 20-28 días de la administración de estos compuestos ya se puede observar cómo los valores de GLP-1 y de GIP en relación al día 1 están claramente incrementados; sin embargo, los valores de glucagón, anormalmente elevados en sujetos con diabetes mellitus tipo 2, se hayan disminuidos cuando se realiza tratamiento con los inhibidores de DDP-4 (Figura 9).

En la diabetes mellitus tipo 2 existe una respuesta disminuida de GLP-1 y GIP y un aumento de actividad de DDP-4, lo cual da lugar a una disminución del efecto incretínico y con ello a hiperglucemia post-prandial e hiperglucagonemia (control metabólico deficiente). En los sujetos con diabetes mellitus tipo 2 cuando utilizamos un análogo de GLP-1 y vamos aumentando su dosis obtenemos un efecto farmacológico mientras que cuando utilizamos un inhibidor de DDP-4, en principio, lo que estamos haciendo es restablecer una acelerada degradación de GLP-1 y de GIP, de tal manera que estaríamos más en un rango de efecto sustitutivo, no farmacológico. De esto se derivan consecuencias directas en cuanto a los efectos que estos

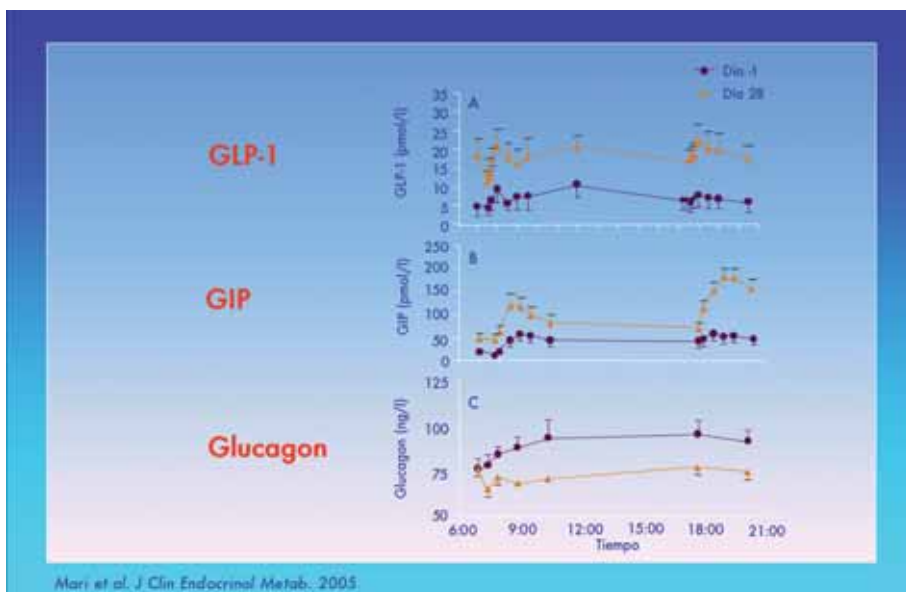


Fig. 9. Efecto de los inhibidores de DDP-4 en las incretinas.

dos distintos tipos de fármacos van a dar lugar. Con los inhibidores de DDP-4 lo que hacemos es inhibir la degradación de GLP-1 y GIP, con lo cual aumentan ambas moléculas y se produce un incremento “fisiológico” del efecto incretina y con ello un efecto sobre el control glucémico. Sin embargo, cuando actuamos con un efecto mucho más farmacológico (análogos de GLP-1) se obtiene un efecto incretina que favorece el control glucémico pero también hay otros efectos que son producidos directamente por GLP-1 como la inhibición del apetito y con ello favoreciendo la pérdida de peso (efecto que no se obtiene con los inhibidores de DDP-4).

El efecto incretínico es fundamentalmente, y únicamente en el caso de los incretin-miméticos, producido por acción de GLP-1 sobre su receptor, ya que así se ofrece más sustrato, más agonismo al receptor de GLP-1. En lo que se refiere a los inhibidores de DDP-4 evidentemente GLP-1 se recupera pero aunque DDP-4 y otros compuestos tienen una inhibición relativamente selectiva del enzima también es posible, y no se sabe exactamente en que medida esto puede tener consecuencias, que otro tipo de péptidos que se generan a nivel del intestino tampoco son degradados.

Se van a realizar estudios para confirmar la seguridad de estos compuestos a largo plazo. Existen diferencias entre los incretin-miméticos y los inhi-

bidores de DDP-4. La amputación de la primera fase de la secreción de insulina, fenómeno típico de la diabetes mellitus tipo 2, se restablece con incretin-miméticos y parece que algunos estudios empiezan a demostrar que también con inhibidores de DDP-4. El mantenimiento de la contrarregulación por glucagón en situaciones de hipoglucemia es evidente con los incretin-miméticos (análogos de GLP-1) y están empezando a aparecer estudios que afirman que quizá también sea el caso para inhibidores de DDP-4. Los incretin-miméticos inhiben la motilidad digestiva y los inhibidores de DDP-4 no producen modificaciones en la motilidad. Los incretin-miméticos disminuyen el peso corporal mientras que los inhibidores de DDP-4 no. El principal efecto adverso de los incretin-miméticos son las náuseas mientras que los inhibidores de DDP-4 no tienen este efecto. La presencia de náuseas se debe a la disminución de la motilidad gástrica, por un lado, y, por otra parte, a la acción central de GLP-1. Los incretin-miméticos suelen formar anticuerpos y se administran mediante inyección subcutánea mientras que los inhibidores de DDP-4 se pueden administrar por vía oral y no forman anticuerpos.

El primer incretin-mimético que se ha comercializado es exenatida. Hasta ahora, estos compuestos incretínicos, incretin-miméticos o análogos de GLP-1 se tienen que administrar en inyección una vez al día, dos veces al día en la mayor parte de los casos, pero existe un compuesto con formulación LAR que se administra una vez a la semana, lo cual favorece la adherencia por parte de los pacientes. Con el uso de exenatida la hemoglobina glicosilada puede disminuir hasta un 1,7-2% y se produce una pérdida de peso de aproximadamente unos 5 Kg al cabo de 15 semanas con un óptimo control de las glucemias post-prandial por la activación de la secreción de insulina.

Si comparamos incretin-miméticos e inhibidores de DDP-4 en cuanto a su efecto sobre la hemoglobina glicosilada vemos que la mayor parte de los incretin-miméticos son en general más potentes disminuyendo en un mayor porcentaje el valor de hemoglobina glicosilada. El efecto GLP-1 sostenido a lo largo de 24 horas mediante la administración de exenatida LAR es superior en el control o en la mejoría de la hemoglobina glicosilada en comparación con la administración de dicho compuesto varias veces al día. Vildagliptina y sitagliptina disminuyen la hemoglobina glicosilada entre 0,7 y 1%, siendo el 1% el gold standard que los diabetólogos aceptan como mínimo requerido para que un fármaco sea útil.

Los incretin-miméticos tienen además una serie de efectos que probablemente son secundarios a la mejora del control glucémico ya que no queda claro que tengan una acción directa. Mejoran el perfil lipídico incrementando los valores de HDL-colesterol, disminuyendo los triglicéridos y dismi-

Resultados Combinados de los 3 Estudios de Fase 3 de 30 Semanas con Exenatida

	Placebo (n=483)	5 µg Exenatida (n=480)	10 µg Exenatida (n=483)
Náuseas	18%	39%	48%
Hipoglucemia	8%	15%	25%
Diarrea	6%	11%	15%
Vómitos	4%	13%	13%
Cefalea	6%	10%	7%
Sensación de nerviosismo	4%	9%	10%

Datos de archivo de 30 semanas, Amylin Pharmaceuticals, Inc.

Fig. 10. Efectos adversos comunes de los incretin-miméticos.

nuyen la carga de LDL-colesterol. Además, mejoran la presión arterial diastólica.

Se ha intentado demostrar si exenatida reduce la presencia de esteatosis hepática en diabéticos o en sujetos con síndrome metabólico. En un modelo animal con ratones ob/ob, genéticamente con tendencia a ser diabéticos y obesos, se miró qué sucedía en las muestras obtenidas de biopsias hepáticas cuando se trataba con exendina-4. Se demostró que la administración de exendina-4 disminuye el contenido adiposo y su efecto es dosis-dependiente. Si esto lo aplicamos a la clínica y hacemos estudios mediante espectroscopia de señal lipídica en tejido en hígado, vemos que la cantidad de lípidos que acumulan los sujetos tratados con exendina-4 es inferior a los sujetos no tratados con este fármaco. Este hecho tiene también relevancia para la reversión de uno de los fenómenos iniciales que puede desencadenar toda la cascada de fenómenos fisiopatológicos de la diabetes mellitus tipo 2.

Respecto a los aspectos de seguridad (efectos adversos) de los incretin-miméticos y de los inhibidores de DDP-4 los datos obtenidos son interpretables puesto que los estudios no se han llevado a cabo de la misma manera para comprobar el perfil de seguridad de ambos grupos farmacológicos. En los estudios realizados con incretin-miméticos (resultados combina-

Resultados Combinados de los 3 Estudios de Fase 3

	Placebo (n=483)	Sitagliptina (n=464)	Vildagliptina (n=472)
Náuseas	0,8%	1,3%	3%
Hipoglucemia	2,1%	1,3%	1,6%
Diarrea	2,5%	2,6%	1,5%
Vómitos	0,8%	1,1%	1,3%
Cefalea	3,5%	4,9%	4,6%
Nasofaringitis	4%	6,9%	6,5%
Dermatitis	1%	10%	8%
Infuritaria	2,4%	3,6%	4,2%
Mareo	4%	5%	10%

Chia & Egan, JCEM 2008

Fig. 11. Efectos adversos comunes de los inhibidores de DDP-4.

dos de 3 estudios de fase III de 30 semanas con exenatida) se preguntó de manera dirigida a los sujetos incluidos por la presencia de náuseas y hasta un 18% de los sujetos con placebo referían tener náuseas. Es un hecho absolutamente cierto que el doble de los sujetos tratados con exenatida, y de forma dosis-dependiente, presentaban eventos adversos de índole digestiva con náuseas, diarrea y vómitos (Figura 10). Las hipoglucemias son frecuentes en tanto en cuanto se combinan con otros compuestos hipoglucemiantes del tipo sulfonilureas. En la Figura 11 podemos ver los efectos adversos comunes de los inhibidores de DDP-4 comparados con placebo. Podemos concluir que estos compuestos tienen pocos fenómenos digestivos aunque su frecuencia es mayor si lo comparamos con sujetos con placebo. Es un hecho conocido que los pacientes tratados con sitagliptina y vildagliptina presentan un mayor número de procesos inflamatorios e infecciosos, algunos de ellos preocupantes por tratarse de sujetos diabéticos.

Las ventajas de los análogos de GLP-1 son las siguientes: no producen hipoglucemias, potencian el efecto de otros hipoglucemiantes orales, tienen efecto saciante y reductor de peso y grasa corporal además de otros efectos extrapancreáticos.

Las ventajas de los inhibidores de DDP-4 son las siguientes: elevan GLP-1 y GIP por bloqueo de su degradación, potencian el efecto de otros hipoglu-

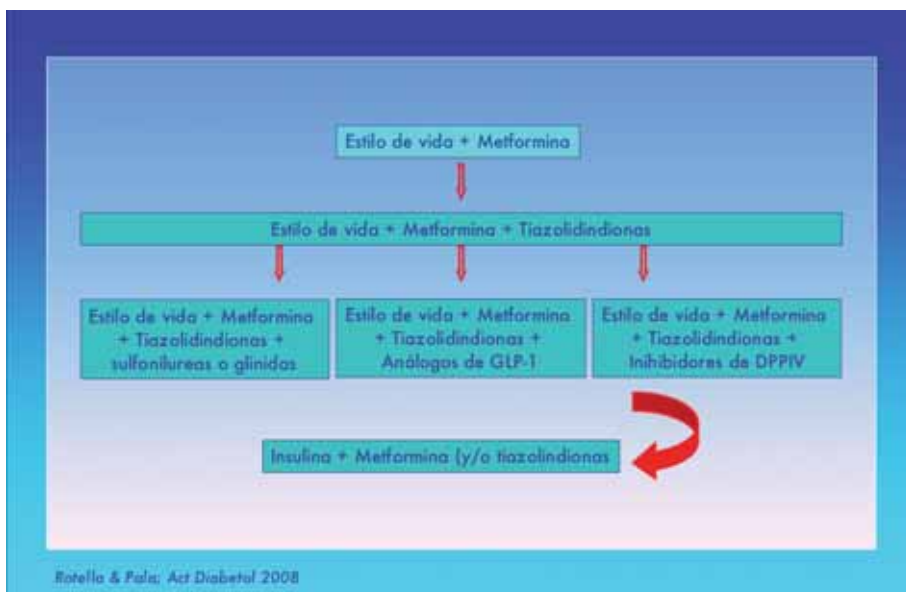


Fig. 12. ¿Dónde colocar estos agentes incretínicos en el algoritmo terapéutico de la diabetes mellitus tipo 2?

cemiantes orales, no producen hipoglucemias, se administra vía oral, no produce efectos gastrointestinales y tiene un efecto neutro sobre el peso.

Además, es posible que ambos grupos farmacológicos tengan efecto sobre la supervivencia de la célula beta. En modelos experimentales con estreptozotocina, que lesiona la célula beta, se les administró GLP-1 o exenatida recuperándose en esos cultivos aproximadamente un 50% de la situación basal en los islotes tratados con estreptozotocina. Este fenómeno parece también ser cierto para inhibidores de DDP-4. Cuando se estudia la morfología de los islotes de ratones tratados con sitagliptina y se compara con islotes de ratones tratados con una sulfonilurea clásica, como glipizida, vemos que existe una progresiva pérdida de células beta en los ratones tratados con glipizida mientras que en los tratados con sitagliptina se conserva la relación célula beta/célula alfa. Por el momento no tenemos más que datos del uso de GLP-1 *in vitro*, ya que el modelo *in vivo* del estudio de masa beta celular no lo tenemos todavía disponible. En islotes de células beta humanas se vio que cuando los islotes eran tratados con GLP-1 en cultivo pudieron mantener su integridad durante más tiempo.

El algoritmo terapéutico de la ADA para el tratamiento de la diabetes mellitus incluye en un primer escalón el uso de metformina (fármaco de pri-

mera elección) y las modificaciones en el estilo de vida. En el caso de intolerancia o de potenciación de la metformina se recomiendan las tiazolidindionas o las glitazonas y en un tercer paso las sulfonilureas o las glinidas. Finalmente, la insulina iría detrás posiblemente. En este momento, la facilidad de administración de los análogos de GLP-1 o de los inhibidores de DDP-4 les hace ser fármacos de fácil administración, una o dos veces al día, la potenciación con metformina es muy notable y si los fenómenos de citoprotección beta fueran verdaderamente plausibles, fueran ciertos, pues sería óptimo introducirlos al principio de la historia natural de la enfermedad cuando quede poca masa de células beta (Figura 12).

En conclusión:

- Tanto los agonistas GLP-1 como los inhibidores de DDP-4 aumentan el efecto incretínico mejorando el control metabólico tanto en monoterapia como en combinación con antidiabéticos orales.
- Los agonistas GLP-1 poseen efectos farmacológicos que van más allá del efecto incretina y que son potencialmente beneficiosos, especialmente en lo que respecta a la reducción ponderal y posiblemente a la esteatosis hepática y a la cardioprotección.
- Los efectos secundarios de los agonistas GLP-1 tienen más impacto sobre la continuidad del tratamiento que los inhibidores de DDP-4.
- La comodidad de la vía oral y la escasez de efectos secundarios son propios de los inhibidores de DDP-4.
- Gran parte de los efectos diferenciales emanan del agonismo farmacológico de los análogos de GLP-1, frente a la elevación más leve de incretinas derivada de la inhibición de su degradación.
- Es necesario confirmar que tanto el posible efecto favorecedor de la supervivencia de la célula beta como los efectos extraincretínicos tienen una traducción en la práctica clínica.

¿Son útiles los fibratos y ARA-II en el tratamiento de la retinopatía diabética?

Resumen de la ponencia presentada por el:

Dr. Rafael Simó

Hospital Vall d' Hebrón, Barcelona, España

Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

La retinopatía diabética continúa siendo la principal causa de ceguera en la población en edad laboral en los países industrializados. El control de la presión arterial y de la glucemia son elementos fundamentales para prevenirla y retrasar su progresión. Sin embargo, en muchas ocasiones estos objetivos terapéuticos son difíciles de alcanzar en muchos pacientes y aparece la retinopatía diabética. Cuando aparece la enfermedad disponemos del tratamiento con fotocoagulación mediante rayo láser. Este tratamiento es realmente muy eficaz pero no siempre se indica en el momento adecuado y no está exento de efectos secundarios como el dolor, la ceguera nocturna y la disminución del campo visual y de los colores. En etapas finales de la enfermedad se puede recurrir a la cirugía vítreo-retiniana. Es una cirugía cara y su éxito depende mucho de la habilidad del cirujano, sólo está indicada en casos avanzados de retinopatía diabética y al menos un 30% no recuperan visión. Por todo ello, se necesitan nuevas aproximaciones farmacológicas basadas en el conocimiento fisiopatológico de la retinopatía diabética.

Las vías metabólicas implicadas en el desarrollo de la retinopatía diabética actúan a nivel de un ojo sano, sin lesión microvascular, y como mínimo han de pasar 5 años para que se empiecen a ver lesiones en la microvasculatura del ojo, microaneurismas, microhemorragias o exudados duros, que constituyen la denominada retinopatía diabética no proliferativa. A partir de aquí esta enfermedad puede coger 2 vías, no excluyentes entre ellas, una va hacia el edema macular diabético (cuya base fisiopatológica se sustenta en la disrupción de la barrera hemato-retiniana permitiendo la extravasación de fluidos) y otra es hacia la retinopatía diabética. En la retinopatía diabética el elemento fundamental es la oclusión capilar que producirá hipoxia severa generando un aumento de la síntesis de factores angiogénicos, como el VEGF (*vascular endothelial grow factor*) y una dis-

minución de los factores anti-angiogénicos, como el factor derivado del epitelio pigmentario de la retina (PEDF). Resultado de todo ello es un balance a favor de la angiogénesis produciendo neovascularización. Estos neovasos que en teoría se producen para intentar solucionar el problema, lo van a empeorar. Esos neovasos son frágiles y sangran con facilidad, pudiendo dar lugar a hemorragias que pueden ir hacia el vítreo (hemorragia vítrea), donde se anclan, se fibrosan y al traccionar se puede producir un desprendimiento de retina por tracción.

Respecto al tratamiento de la retinopatía diabética disponemos de varias opciones terapéuticas. Ante la presencia de un edema macular clínicamente significativo se puede realizar fotocoagulación (mediante rejilla o focal), inyectar corticoides intravítreos y realizar vitrectomía cuando exista tracción de la hialoides posterior. En fases muy tardías, cuando ya existe retinopatía proliferativa se puede realizar fotocoagulación, vitrectomía y recientemente se está comenzando a emplear anti-VEGF mediante inyecciones intra-vítreas aunque no existen aún estudios en fase III que confirmen su utilidad, y sobre todo su seguridad, en la población diabética. Los antagonistas del receptor de angiotensina (ARA-II) y el fenofibrato abren nuevas perspectivas terapéuticas en esta enfermedad (Figura 1).

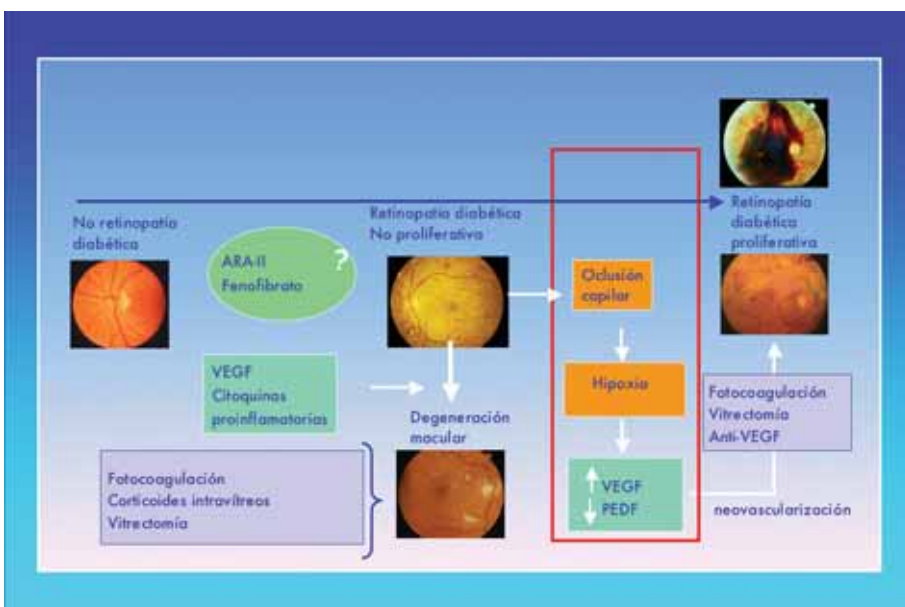


Fig. 1. Trombosis de la retinopatía diabética.

En el sistema renina-angiotensina-aldosterona la angiotensina actúa a nivel de 2 receptores: el receptor 1, que es el que produce efectos deletéreos o nocivos y sobre el cual actúan los inhibidores del receptor de la angiotensina o ARA-II, y el receptor 2, que es el que tiene efectos beneficiosos. De forma conceptual podemos decir que los ARA-II tienen un efecto beneficioso dual en el tratamiento de la retinopatía diabética. Por una parte, van a disminuir la presión arterial, lo cual va a enlentecer la progresión o incluso va a retrasar la aparición de la retinopatía diabética, y, por otra parte, tiene un efecto directo a nivel de la retina.

El hecho de que la disminución de la presión arterial previene o retrasa la aparición de la retinopatía diabética se puso de manifiesto en varios estudios, entre ellos en el estudio UKPDS. En este estudio se randomizaron 1.148 pacientes diabéticos tipos 2 e hipertensos (presión arterial media de 160/94 mmHg) a un control estrecho de la presión arterial (presión arterial media de 144/82 mmHg) y otros a los que no se les controló estrictamente la presión arterial (cifras de presión arterial menores de 154/87 mmHg). El tiempo medio de seguimiento fue de 8,4 años. El control estricto de la presión arterial consiguió una reducción del 34% en el riesgo de progresión de la retinopatía diabética ($p=0,0004$) y redujo el riesgo en un 47% en el deterioro de la agudeza visual ($p=0,004$).

Los ARA-II tienen efecto a nivel de la retina. A nivel del ojo y especialmente en la retina, epitelio pigmentario y neuroretina, se expresa el sistema renina-angiotensina. La activación del receptor de la angiotensina 2 y fundamentalmente su sobre-expresión va a producir una serie de efectos que son totalmente patogénicos y muy importantes para desarrollar la retinopatía diabética. Una de las más importantes es la leucostasis, es decir, la unión irreversible de los leucocitos al endotelio vascular de los capilares de la retina. Esta leucostasis provoca una disrupción de la barrera hemato-retiniana (importante como elemento patogénico del edema macular), produce la proteólisis de la membrana basal y favorece la liberación de citoquinas pro-inflamatorias, elemento muy importante en la patogenia de la retinopatía diabética. Por otra parte, también acelera los procesos de inflamación (estrés oxidativo y favorece la génesis y el depósito de productos avanzados de la glicación). Por otra parte, de forma directa, precipita la angiogénesis facilitando la proliferación celular, la migración, la formación de matriz extracelular e incrementar el VEGF.

Diversos estudios han demostrado que la inhibición del sistema renina-angiotensina es efectivo en la prevención o en evitar el desarrollo de la retinopatía diabética en modelos experimentales. No todos los ARA-II tienen el mismo efecto. Telmisartan e irbesartan aparte de tener un efecto ARA-II son agonistas parciales o moduladores selectivos de PPAR-gamma. PPAR-

gamma se expresa a nivel del ojo y su activación regula "a la baja" diversos factores de crecimiento, diversas citoquinas (IL-1beta, IL-6, IL-8), quimoquinas y moléculas de adhesión (VCAM-1, ICAM-1). Las glitazonas son potentes inhibidores de la angiogénesis *in vitro* e *in vivo*.

Existen evidencias clínicas de que los efectos beneficiosos de los ARA-II en la retinopatía diabética son independientes de la reducción de la presión arterial. El primer estudio fue publicado hace unos 10 años, el estudio EUCLIP. Se incluyeron 409 sujetos diabéticos insulino-dependientes, normotensos (presión arterial media inferior a 140/90 mmHg) y fueron randomizados a recibir lisinopril 10-20 mg diarios ($n=207$) o placebo ($n=202$). El período de seguimiento fue de 2 años. La presión arterial media en ambos grupos era idéntica al inicio del estudio (123/81 mmHg). Durante el período de seguimiento se evidenció una reducción únicamente de unos 2 mmHg en la presión arterial sistólica en el grupo de lisinopril. A pesar de esta pequeña reducción el lisinopril fue capaz de disminuir de forma significativa la progresión de la retinopatía diabética ($p=0,05$) y también la progresión a retinopatía diabética proliferativa ($p=0,003$). Pero, cuando se ajustó por los niveles de hemoglobina glicosilada desapareció la diferencia significativa y la diferencia significativa en cuanto a progresión hacia retinopatía diabética proliferativa quedó borderline ($p=0,04$). Por otra parte, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la reducción de la incidencia de retinopatía diabética. En cualquier caso, este estudio no estaba diseñado con el objetivo de buscar efectos en retinopatía diabética. El "end point" primario era ver progresión de microalbuminuria. Además, en este estudio no se hicieron fotografías en 7 campos, que son las que se tienen que hacer cuando se hacen estudios epidemiológicos de este calibre o cuando se intenta contestar una pregunta de este tipo.

Recientemente ha salido publicado en Lancet el estudio DIRECT. Es un programa formado por 3 ensayos clínicos randomizados, doble ciego y controlados con placebo. Se incluyeron 9.231 pacientes y finalmente se randomizaron 5.231. Participaron 309 centros y 30 países. Consta de 2 bloques, uno para estudiar pacientes diabéticos tipo 1, DIRECT Prevent 1, cuyo objetivo primario fue determinar si el candesartán podía reducir la incidencia de retinopatía diabética y su progresión (DIRECT Protect 1), y el otro, para estudiar pacientes diabéticos tipo 2, DIRECT Protect 2, que tenía como objetivo primario determinar si candesartán era capaz de reducir la progresión de la retinopatía diabética.

En el DIRECT Prevent 1 el objetivo inicial era determinar si candesartán podía ser capaz de disminuir la incidencia de retinopatía diabética. La incidencia de retinopatía diabética se definió como un incremento de al

menos 2 escalones en la escala ETDRS. Éste es un sistema de gradación de la retina, internacional, que utiliza fotografías de 9 campos en ambos ojos y que es importante su centralización a la hora de evaluarlo y en este caso se hizo en el Imperial College de Londres. Finalmente se randomizaron 1.241 pacientes diabéticos tipo 1, sin retinopatía diabética, con presión arterial $\leq 130/85$ mmHg y normoalbuminuria. Recibieron candesartán 711 (32 mg diarios) y 710 placebo. En ambos grupos las tensiones arteriales medias de ambos brazos al inicio eran idénticas (116/72 mmHg). Durante el seguimiento, que duró aproximadamente 5 años, existían discretas reducciones de la presión arterial sistólica y diastólica en el grupo que recibió candesartán, no hubo diferencias en la hemoglobina glicosilada y se consiguió una reducción del 18% en el riesgo de incidencia de retinopatía diabética ($p=0,051$). Este valor de p es borderline, por lo que cuando se corrigió por la discreta disminución de presión arterial dejó de ser significativa. Pero, posteriormente se hizo un análisis *post-hoc* que consistió en que en lugar de considerar 2 niveles de incremento en la escala ETDRS se consideró 3. Si consideramos como valor 3 vemos más claramente los pacientes que realmente empiezan a hacer retinopatía diabética. Entre 0 y 1-2 es muy difícil ver microaneurismas, pequeñas hemorragias o considerar si lo que vemos es retinopatía diabética o no. Pero cogiendo el corte de 3 puntos, 3 niveles de progresión de retinopatía diabética la incidencia realmente disminuyó el riesgo relativo un 35%, la cual fue significativa incluso ajustando por los pequeños cambios de la presión arterial.

En el DIRECT Protect 1 se incluyeron pacientes con las mismas características y se intentó ver si progresaba la retinopatía diabética, por lo tanto, se seleccionaron pacientes que tenían retinopatía diabética moderada. Se concluyó que candesartán no tuvo ningún efecto en detener la progresión de la retinopatía diabética. Hubo un 13% de progresión de la retinopatía diabética en ambos grupos, candesartán y placebo.

En el DIRECT Protect 2 se definió como progresión el incremento en al menos 3 niveles en la escala ETDRS. Se randomizaron 1.905 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, con retinopatía diabética no proliferativa, normoalbuminuria y presión arterial $\leq 130/85$ mmHg sin tratamiento y $\leq 160/90$ mmHg con tratamiento. Recibieron 951 candesartán y 954 placebo. El período de tiempo medio de seguimiento fue de 4,7 años. Ambos grupos tenían unas tensiones arteriales basales muy similares. Se evidenció una reducción de la tensión arterial en ambos grupos, pero especialmente en los pacientes que recibían tratamiento antihipertensivo previo y no se modificó la cifra de hemoglobina glicosilada. Se concluyó que el tratamiento con candesartán no reducía la progresión de la retinopatía diabética de forma significativa pero sí que se conseguía que regresaran las lesiones en pacientes con retinopatía diabética establecida con una dife-

rencia significativa que persistía al ajustar por todas las variables evolutivas del estudio. Estos efectos sólo ocurrieron en sujetos con retinopatía leve pero no en aquellos con retinopatía diabética no proliferativa moderada o severa.

En noviembre del 2007 se publicó en *Lancet* el estudio FIELD, el cual demostraba el efecto beneficioso de fenofibrato en la reducción del número de pacientes diabéticos tipo 2 con retinopatía diabética que requerían tratamiento con láser. El objetivo primario de este estudio fue ver si un fármaco hipolipemiante, fenofibrato, era capaz de reducir la progresión de la retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 siendo el "end point" la necesidad de tratamiento con láser. El período de seguimiento fue de 5 años. Se randomizaron 9.795 pacientes, 4.895 a fenofibrato (402 tenían historia de retinopatía y 4.493 no) y 4.900 a placebo (412 tenían historia de retinopatía y 4.488 no). La mayoría de los pacientes no tenían retinopatía diabética, aparentemente. Uno de los fallos de este estudio es que a estos pacientes no se les hicieron fotografías; hay pacientes con diabetes tipo 2 que si no se les mira el fondo de ojo no se sabe si tienen retinopatía o no. Lo que se hizo en este estudio fue preguntar al paciente si tenían retinopatía diagnosticada previamente o no, siendo este hecho una limitación importante a la hora de evaluar los resultados obtenidos. Se realizó además un subestudio oftalmológico incluyendo 1.012 pacientes siendo randomizados a fenofibrato o placebo y la mayoría de ellos tampoco tenían retinopatía diabética. Los principales resultados de este estudio fueron:

- Fenofibrato fue efectivo como fármaco hipolipemiante pero no existía ninguna relación entre la disminución de los lípidos plasmáticos y la aparición o progresión de la retinopatía diabética.
- El tratamiento con fenofibrato fue muy eficaz en evitar el primer tratamiento con láser en los pacientes con retinopatía en comparación con el grupo placebo (3,4% vs 4,9%; $p=0,0002$).
- Fenofibrato redujo la frecuencia del primer tratamiento con láser para el edema macular en un 31% y para la retinopatía diabética proliferativa en un 30%.
- En el estudio oftalmológico el tratamiento con fenofibrato redujo el riesgo de progresión de la retinopatía diabética en pacientes con retinopatía previa (3,1% vs 14,6%; $p=0,004$). Sin embargo, la incidencia de retinopatía o edema macular, la progresión a exudados duros o el empeoramiento de la agudeza visual no se redujo con fenofibrato.

Este estudio tiene una serie de problemas. En primer lugar, no se realizaron fotografías de manera rutinaria en los pacientes del estudio principal.

Por otra parte, no se definieron de entrada los criterios que debían seguir todos los centros a la hora de administrar láser siendo los criterios bastante heterogéneos. Además, en el estudio oftalmológico el número de eventos fue muy pequeño: 28 pacientes requirieron láser (23 del grupo placebo y 5 del grupo fenofibrato) y 17 pacientes experimentaron progresión de su retinopatía diabética (14 del grupo placebo y 3 del grupo fenofibrato). Pero quizá el punto esencial es que se desconoce el mecanismo por el cual el fenofibrato puede producir efectos beneficiosos en la retinopatía diabética.

Existen evidencias experimentales en otros lechos vasculares que demuestran que los agonistas PPAR-alfa son capaces de inhibir la angiogénesis, inhibir las moléculas de adhesión (importante para el fenómeno de leucostasis), tienen actividad anti-oxidante y anti-inflamatoria, previenen la apoptosis de las células endoteliales y tienen un efecto neuroprotector. Este efecto neuroprotector es importante porque se ha visto recientemente que antes de que exista ninguna lesión microvascular en el fondo de ojo de un diabético lo que sucede primero es que existe una degeneración de la neuroretina (apoptosis y activación glial).

Una de las posibles causas por las cuales el fenofibrato puede ser beneficioso es porque aumente la expresión de ApoA-1 en la retina. Se ha demostrado que en la retina existe expresión de Apo-1 y además un trasiego de lípidos que se forman en la propia retina. El estudio FIELD demostró que el efecto beneficioso del fenofibrato no estaba relacionado con la disminución de los lípidos circulantes. En la revista *Diabetología* se publicó en el año 2007 un estudio en el que se demostró que existe una hiperexpresión o aumento de la concentración de ApoA-1 en el humor vítreo de los pacientes diabéticos en comparación con los controles. Diversos estudios experimentales demuestran que existe expresión de ApoA-1 en la retina. La presencia de ApoA-1 en la retina extruye los lípidos de dentro a fuera y es un factor fundamental para prevenir el depósito de lípidos y evitar la lipotoxicidad. Además, elimina radicales libres protegiendo frente al estrés oxidativo (Figura 2).

Un estudio demuestra que los niveles intra-vítreos de ApoA-1 son significativamente superiores en los pacientes con retinopatía diabética proliferativa en comparación con los sujetos control no diabéticos ($p < 0,05$) (Figura 2).

No se encontraron diferencias significativas en los valores plasmáticos de ApoA-1 entre pacientes con retinopatía diabética proliferativa y sujetos control no diabéticos (Figura 3).

En conclusión, la sobreexpresión de ApoA-1 puede ser un mecanismo compensador para prevenir el desarrollo de la retinopatía diabética. Los

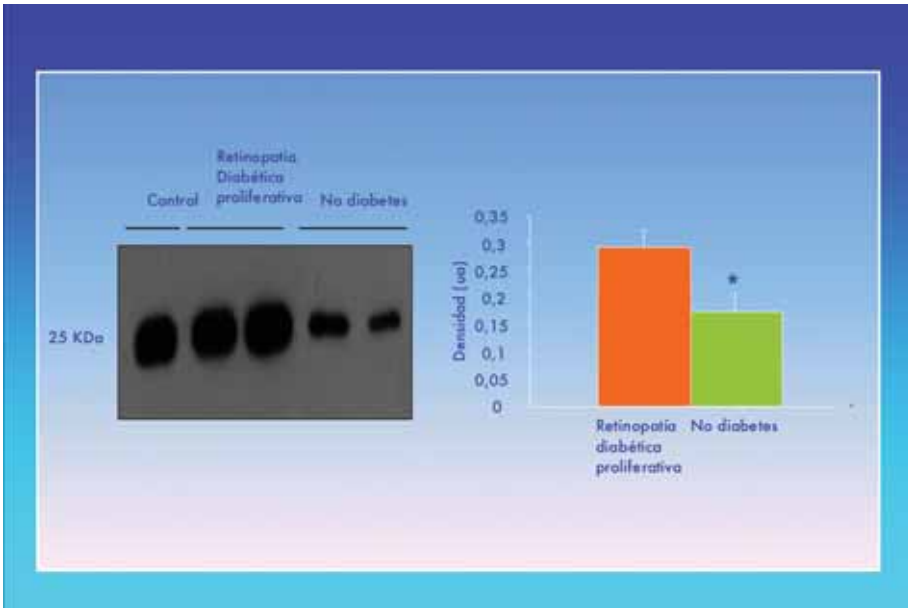


Fig. 2. Niveles intravítreos de ApoA-1.

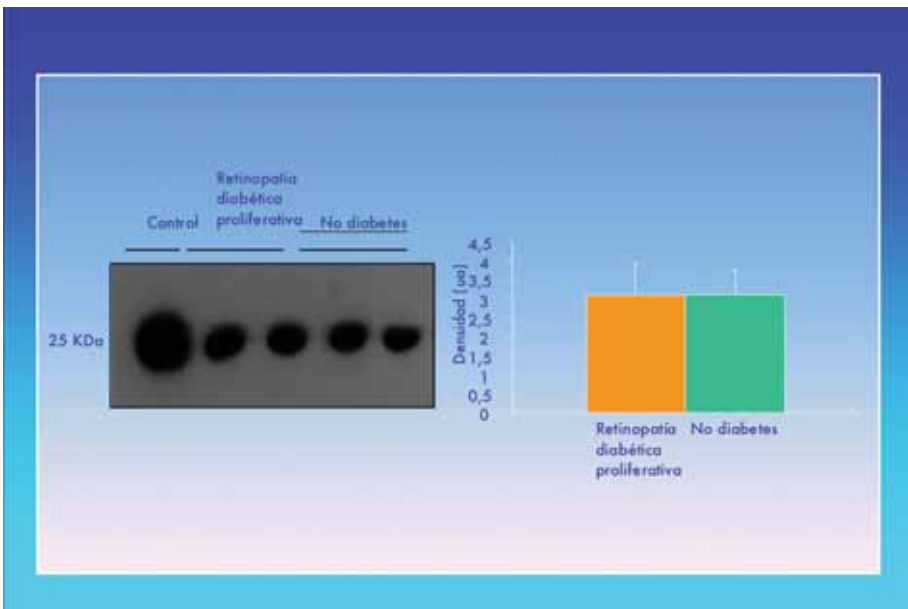


Fig. 3. Niveles plasmáticos de ApoA-1.

pacientes diabéticos que tengan menor capacidad de producción de ApoA-1 en la retina son más propensos a desarrollar depósitos de lípidos (exudados duros en la retina) y, en consecuencia, desarrollar la retinopatía diabética.

Una posible acción del fenofibrato sería disminuir la disrupción de la barrera hemato-retiniana, lo cual ya es eficaz en prevenir el edema macular. La barrera hemato-retiniana está formada por la pared interna, capilares de la retina, y la pared externa formada por el epitelio pigmentario de la retina. En ambas, la expresión de proteínas de "tigh junction" como zona ocludens, ocludina o claudinas es fundamental para modular el paso de solutos. Lo que se está haciendo actualmente es ver si el fenofibrato, en cultivos de células de retina, es capaz de modular estas proteínas de "tigh junction" y ver qué alteración puede producir eso en cuanto a la permeabilidad de estos cultivos celulares.

En conclusión, candesartán y fenofibrato pueden considerarse útiles para el tratamiento de la retinopatía diabética. Deberíamos plantearnos este tipo de tratamiento en los pacientes de alto riesgo, es decir, aquellos pacientes que están mal controlados. Los pacientes diabéticos suelen ser hipertensos y muchas veces tienen dislipemia; por tanto, este efecto añadido de candesartán y fenofibrato debería valorarse a la hora de la prescripción farmacológica.

Fortalezas y debilidades de las glitazonas

Resumen de la ponencia presentada por el:

Dr. Ramón Gomis

Hospital Clinic. Barcelona, España

Resumen elaborado por los Dres. Pedro Pablo Casado y Esther Gargallo

En la actualidad existe un debate acerca de cuál es la posición terapéutica de las glitazonas, y su utilidad, en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Las glitazonas actúan sobre los receptores PPAR-gamma con el objetivo de reducir la resistencia a la insulina. Clásicamente se ha entendido que la resistencia a la insulina era el punto clave de aquellos factores que conducían al síndrome metabólico y se ha apostado que disminuyendo la resistencia a la insulina podemos mejorar el impacto que tiene el síndrome metabólico sobre la enfermedad cardiovascular. Hace varios años se descubrió que el receptor de la insulina regulaba la masa beta celular y que en concreto el sustrato del receptor de la insulina era clave para algunos puntos como PI3K y la vía de las map-quinasas. Además, cuando se rompía este sustrato la célula beta entraba en apoptosis.

El estudio ADOPT incluyó 4.360 pacientes que fueron aleatorizados a 3 brazos de tratamiento recibiendo dosis iniciales diarias de 4 mg de rosiglitazona ($n=1.456$), 500 mg de metformina ($n=1.454$) o 2,5 mg de glibenclamida ($n=1.441$). Se realizaron visitas clínicas cada 2 meses durante el primer año y luego cada 3 meses y se iba incrementando la dosis de tratamiento si superaban los 140 mg/dl de glucemia plasmática en ayunas en la visita de control. Las dosis máximas para cada uno de los tratamientos fue de 8 mg de rosiglitazona, 2.000 mg de metformina y 15 mg de glibenclamida. El período medio de tratamiento fue de 4 años. La variable principal del estudio era el tiempo hasta el fallo del tratamiento en monoterapia que se definía por una glucemia plasmática en ayunas > 180 mg/dl después de al menos 6 semanas de tratamiento a la máxima dosis tolerada y debiéndose confirmar con un segundo test. Las variables secundarias fueron el tiempo hasta el fallo de la monoterapia tomando como valor del fallo del tratamiento una glucemia plasmática en ayunas > 140 mg/dl, la persistencia en monoterapia con una hemoglobina glicosilada

< 7% y la obtención de mediciones de glucemia, sensibilidad a la insulina y función de la célula beta. A los 5 años de tratamiento se observó un 34% de pérdida de control glucémico con glibenclamida, un 21% con metformina y un 15% con rosiglitazona (Figura 1). Rosiglitazona mantenía durante más tiempo en monoterapia el control de la diabetes mellitus.

Respecto al control glucémico, expresado en términos de glucemia plasmática en ayunas, a lo largo del estudio en cada una de las 3 ramas de tratamiento se vio que en el caso de la glibenclamida se produce un descenso rápido de la glucemia plasmática en ayunas en los 2 primeros meses, pero a partir de entonces la pérdida de control es más acusada que en el resto de tratamientos con una tasa de incremento anual de 5,6 mg/dl. En cuanto a los pacientes tratados con metformina se aprecia la mayor reducción en cuanto a glucemia plasmática en ayunas en los primeros 8 meses con una posterior pérdida de control haciendo que se sitúe al final del estudio entre glibenclamida y rosiglitazona, en términos de glucemia basal en ayunas. La evolución de los pacientes tratados con rosiglitazona se parece a la de los tratados con metformina en los primeros 8 meses; sin embargo, posteriormente vemos que se mantiene prácticamente plana con un ligero incremento anual de la glucemia plasmática en ayunas entorno a los 0,7 mg/dl. Los datos en los que se comparan ambos tratamientos hacen referencia al punto

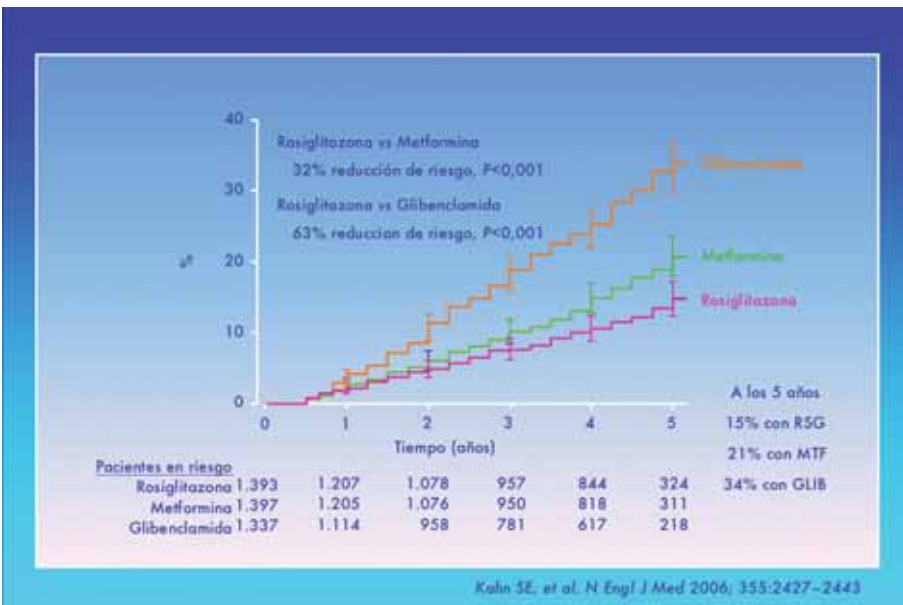


Fig. 1. Incidencia acumulada de fallo de monoterapia (glucemia basal en ayunas > 180 mg/dl)

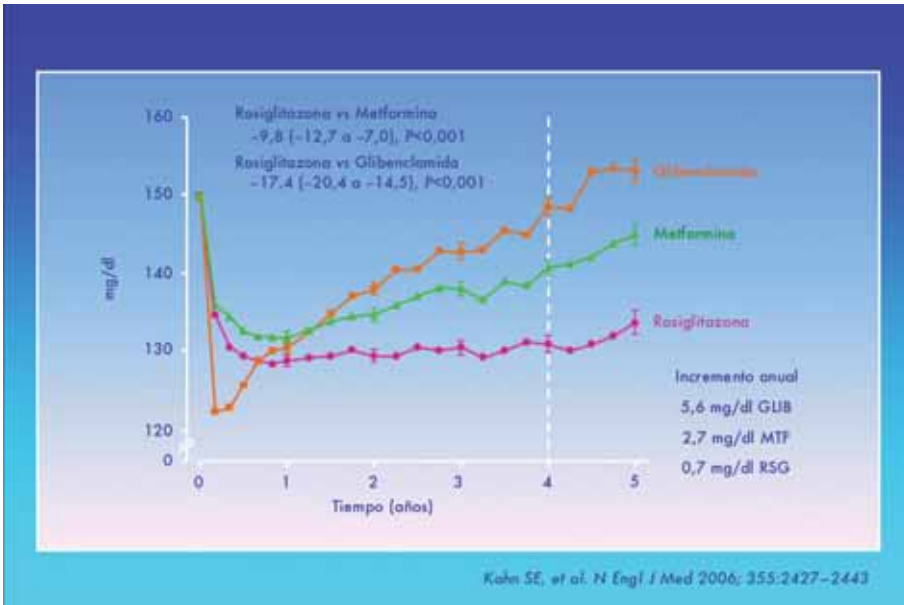


Fig. 2. Glucemia plasmática en ayunas a lo largo del tiempo

de corte de 4 años, ya que es el tiempo medio de permanencia de los pacientes en el estudio y es el punto en el que se dispone de más datos para poder hacer los análisis correspondientes (Figura 2).

Respecto al control glucémico expresado en términos de hemoglobina glicosilada a lo largo del estudio en cada una de las 3 ramas de tratamiento las sulfonilureas siguen siendo las que producen una mayor disminución de la glucemia plasmática en ayunas en los 2-3 primeros meses pero rápidamente los pacientes asignados a este tratamiento pierden el control glucémico, cruzándose las gráficas en torno al año y medio de seguimiento donde vemos que los pacientes con rosiglitazona son los que mantienen un menor incremento de la hemoglobina glicosilada. Si bien es cierto que la diferencia absoluta en términos de hemoglobina glicosilada es pequeña entre tratamientos hay que destacar que los niveles basales de hemoglobina glicosilada de los pacientes al entrar en el estudio se situaban en torno al 7,35% con lo que tampoco se pueden esperar grandes reducciones (Figura 3).

La mortalidad cardiovascular (infarto, muerte cardiovascular, ictus) por cualquier causa fue similar en los 3 grupos de tratamiento. No se observaron diferencias estadísticamente significativas para ninguno de los 3 tratamientos. Por tanto, la primera observación que se hizo en este estudio es que el paradigma que pensábamos que disminuyendo la resistencia a la insu-

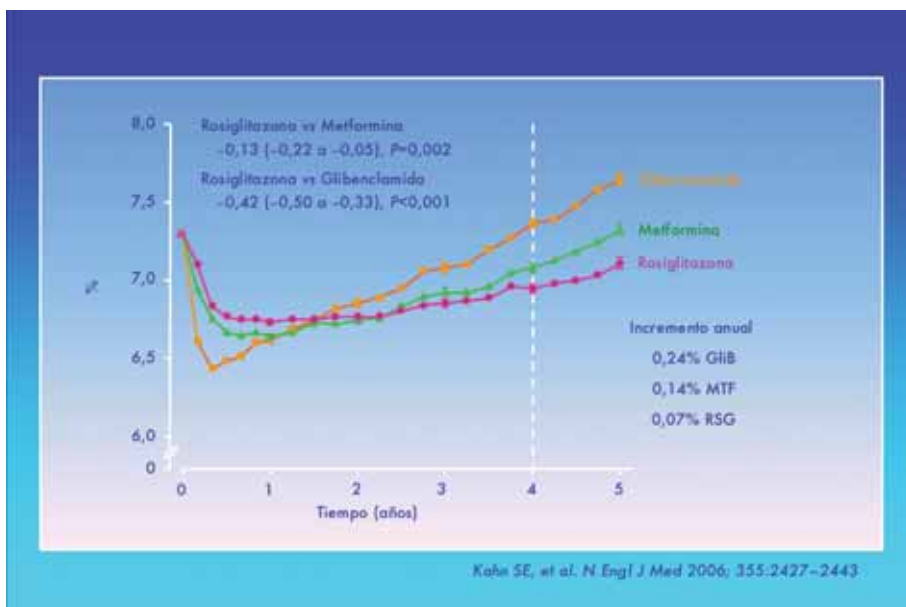


Fig. 3. Hemoglobina glicosilada a lo largo del tiempo.

lina mejoramos la enfermedad cardiovascular, aunque fueran aspectos secundarios en el estudio ADOPT, no sucedía, lo cual rompía el paradigma.

Respecto al perfil de seguridad de rosiglitazona se observan menos trastornos gastrointestinales que con metformina y menos hipoglucemias que en el grupo de glibenclamida. Además, aparece un mayor aumento de peso y de los edemas, efectos ya conocidos y que figuran en ficha técnica.

Un hallazgo inesperado del estudio ADOPT fue que se observó una mayor incidencia, estadísticamente significativa, de fracturas en las mujeres tratadas con rosiglitazona respecto a las tratadas con metformina o glibenclamida. Las fracturas se produjeron mayoritariamente a nivel del pie y en miembros superiores en manos y húmero. Esta diferencia no se apreciaba en los hombres ni en las mujeres para las fracturas de cadera o vertebrales. Los motivos por los que esto se produce son todavía desconocidos y este hallazgo se está investigando en los estudios actualmente en marcha.

El segundo estudio importante post-comercialización con glitazonas, utilizando rosiglitazona, fue el DREAM. Los 5.269 pacientes fueron aleatorizados a recibir rosiglitazona más placebo, ramipril más placebo, rosiglitazona más ramipril o placebo para estudiar el efecto de cada tratamiento y de las diferentes asociaciones. El concepto fundamental de este estudio

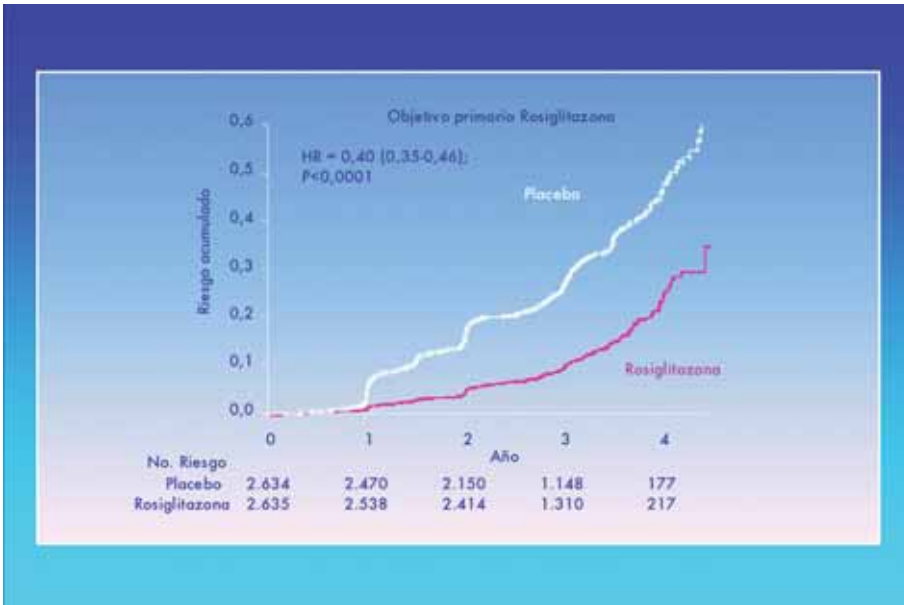


Fig. 4. Rosiglitazona retrasa la progresión de la enfermedad.

fue la prevención de la diabetes mellitus tipo 2 en una población de sujetos con intolerancia a la glucosa, entendiendo que si tenía efectos beneficiosos sobre la historia natural de la diabetes, disminuyendo la resistencia a la insulina, probablemente mantendría durante más tiempo la masa beta celular y prevendría la aparición del fracaso metabólico. Comparado con placebo, rosiglitazona retrasaba en alrededor del 70% la aparición de la enfermedad, superior a la que se había observado para el ejercicio (reducción del riesgo relativo del 50%), mientras que metformina y acarbose la retrasaban en un 35% ambas (Figura 4).

En el estudio DREAM, rosiglitazona no tuvo un efecto significativo en la variable cardiovascular compuesta para ninguno de sus componentes excepto insuficiencia cardiaca. Aunque el estudio DREAM no tenía una potencia suficiente para detectar diferencias en eventos cardiovasculares, estos datos se comunicaron como parte de la variable secundaria compuesta. La incidencia de eventos cardiovasculares fue baja debido a los criterios de exclusión del DREAM, en los que se incluyó enfermedad isquémica previa, insuficiencia cardiaca y fracción de eyección disminuida. Un 2,9% (n=75) de los participantes presentaron un evento cardiovascular frente a un 2,1% (n=55) con placebo (p < 0,08). La diferencia de casos en insuficiencia cardiaca fue estadísticamente significativa (n=14; 0,5%)

cuando se comparó con placebo ($n=2$; 0,1%; $p=0,01$). No hubo casos de insuficiencia cardiaca fatal en ninguno de los 2 grupos. Un análisis preliminar mostró que el edema periférico no fue predictivo de insuficiencia cardiaca. En otro estudio de 9.591 pacientes, la prevalencia de insuficiencia cardiaca congestiva fue de 4,5% en sujetos no diabéticos y 11,8% en pacientes con diabetes tipo 2 una vez ajustados por edad y sexo. Sin embargo, cabe destacar que la media de edad de los sujetos fue de 64,2 años, comparado con 54,7 años en el DREAM y una historia de enfermedad cardiovascular previa no fue criterio de exclusión.

El estudio RECORD es un estudio actualmente "en marcha". El debate generado acerca de la seguridad de las glitazonas ha llevado a que se realice un análisis intermedio de los resultados de seguridad. Es un estudio aleatorizado y multicéntrico en el que han participado 23 países de Europa y Australia. Se incluyeron 4.447 pacientes durante un período de seguimiento de 4-6 años y se administró rosiglitazona hasta alcanzar unas cifras de glucemia similares al grupo control. Este estudio evalúa la seguridad del fármaco frente a comparadores activos en un estudio de no-inferioridad. En el diseño del estudio rosiglitazona es administrada siempre en combinación con otros fármacos una vez que éstos han fracasado en el control glucémico en monoterapia (Figura 5).

Los resultados intermedios del estudio, para objetivo primario de hospitalización o muerte por causas cardiovasculares, no mostró diferencias significativas entre rosiglitazona y placebo. Hay que destacar que son resultados intermedios y no resultados finales del estudio que finalizará en 2.009 (Figura 6).

En mayo de 2008 apareció en versión *online* un meta-análisis de los Dres. Nissen y Wolski en el que cuestionaban el perfil de seguridad cardiovascular de rosiglitazona. Este meta-análisis incluyó 42 ensayos clínicos controlados realizados con rosiglitazona. Los autores mencionan que de la revisión realizada, 48 estudios cumplían criterios de inclusión para el meta-análisis pero no incluyeron 6 de ellos por no presentar ningún infarto o muerte cardiovascular. El período medio de duración de los estudios incluidos fue de 6 meses, ya que incluía 40 estudios con una media de duración de 24 a 52 meses y 2 de ellos de más de 3 años de duración: el estudio DREAM (población pre-diabética) y el estudio ADOPT (diabéticos de reciente diagnóstico). Se incluyeron un total de 15.565 pacientes en tratamiento con rosiglitazona y 12.282 asignados a los grupos control (un total de 27.847 pacientes). En este estudio los autores concluían que rosiglitazona aumenta el riesgo de infarto de miocardio en un 43% frente a comparadores. Los autores describían la mortalidad cardiovascular como "border line" ($p=0,06$). En el mismo artículo reconocían las debilidades del estudio. Citaban también que los resultados eran similares a los del

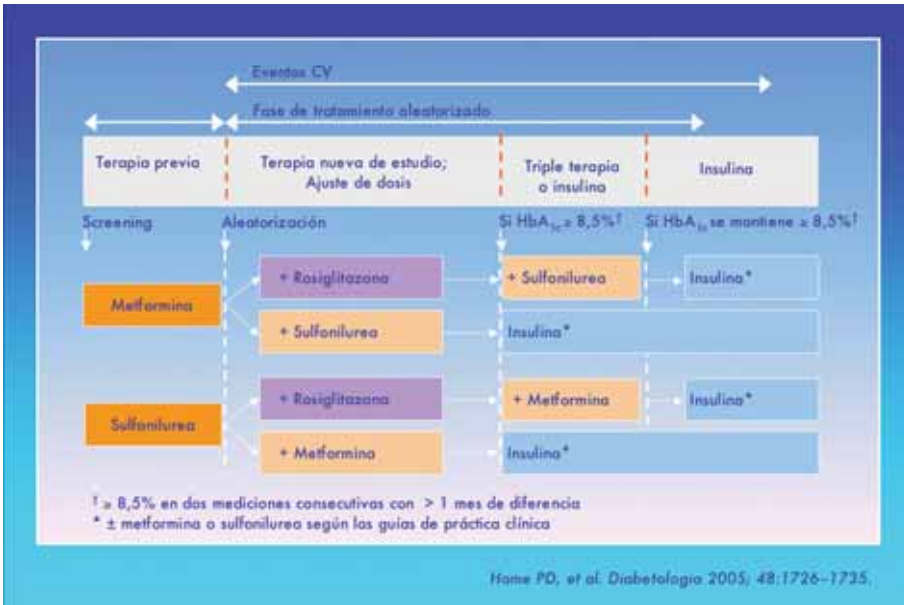


Fig. 5. Diseño del estudio RECORD.

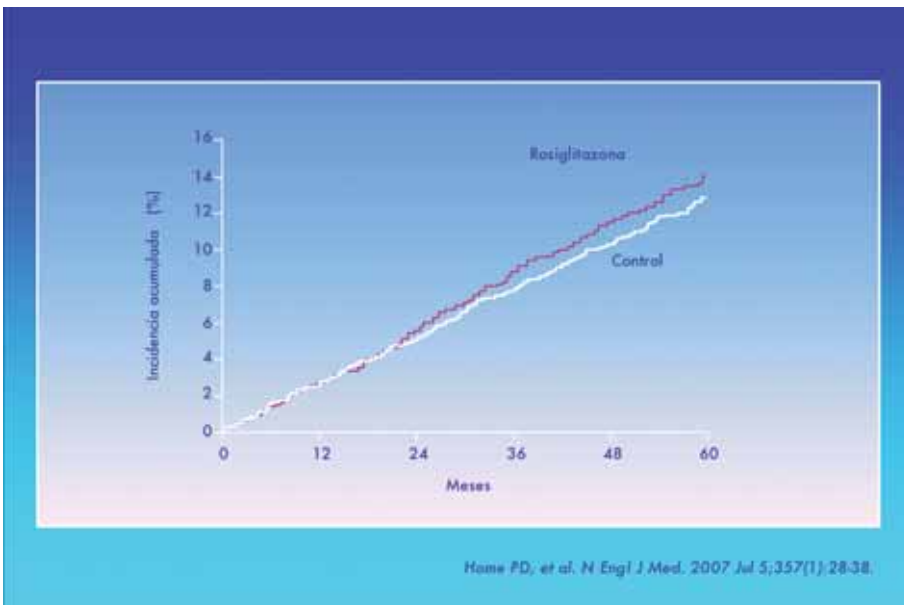


Fig. 6. Hospitalización o muerte por causas cardiovasculares.

meta-análisis realizado por GSK (*el integrated clinical trial register, ICT*), que había sido presentado a las autoridades sanitarias europeas y americanas en 2006. La polémica suscitada con esta publicación hizo necesaria una reunión de expertos de la FDA para evaluar objetivamente los datos que en el momento existen respecto a rosiglitazona. En esta reunión la FDA presentó un meta-análisis que ellos mismos habían realizado de los mismos 42 ensayos clínicos que incluyó GSK. Los resultados fueron similares a los comunicados por GSK respecto a "cualquier isquemia", pero no fueron significativos en cuanto a "isquemia grave" o a las variables más relevantes de infarto, muerte de causa cardiovascular o ictus. Estos datos fueron publicados a finales del agosto del 2008 en el *New England Journal of Medicine* por el Dr. Rosen.

Disponemos de menos estudios potentes con pioglitazona. El estudio PRO-ACTIVE es un ensayo controlado y randomizado, comparativo entre pioglitazona (15-45 mg) y placebo, añadido al tratamiento hipoglucemiante y otros fármacos para la enfermedad cardiovascular. Es un estudio de prevención secundaria de eventos macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se incluyeron 5.238 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada (hemoglobina glicosilada $\geq 6,5\%$) y como mínimo un antecedente cardiovascular (cardiopatía isquémica, ictus o enfermedad arterial oclusiva). Se excluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca, diabéticos tipo 1, diabéticos tipo 2 tratados con insulina en monoterapia o aquellos con aumento de GPT. A lo largo del período de seguimiento los resultados fueron favorables a pioglitazona fundamentalmente por una disminución de la muerte por infarto de miocardio a pesar de evidenciarse un aumento de los casos de insuficiencia cardiaca.

En conclusión, las glitazonas mantienen durante más tiempo su eficacia en monoterapia. Las glitazonas en sujetos con intolerancia a la glucosa previenen la progresión a diabetes mellitus mejor que otros fármacos de los que disponemos en la actualidad. Sin embargo, hay estudios que han demostrado que rosiglitazona aumenta el riesgo de fracturas fundamentalmente en mujeres. Rosiglitazona y pioglitazona producen un aumento de peso y edemas, además de insuficiencia cardiaca, especialmente si se asocia a insulina. En los estudios ADOPT, DREAM, RECORD y en varios meta-análisis se sugiere que rosiglitazona aumenta el riesgo de enfermedad vascular y la muerte por enfermedad cardiovascular. En el estudio PRO-ACTIVE se demuestra que pioglitazona, en segundo evento, tiene un efecto protector de muerte por infarto de miocardio pero aumenta el número de pacientes con insuficiencia cardiaca. Pioglitazona tiene efecto sobre PPAR- α y PPAR- α es una diana importante para determinados fibratos y, por tanto, podría tener algún efecto beneficioso que no tiene rosiglitazona por actuar sobre el receptor PPAR- α y disminuir la cifra de triglicéridos.