

La importancia del tratamiento combinado oral en la diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 (DM 2) es la anomalía del metabolismo de la glucosa más frecuente, cuya prevalencia en los últimos años se ha incrementado en grandes proporciones. La OMS (Organización Mundial de la Salud) ha estimado que esta enfermedad aumentará de los 177 millones de pacientes afectados en la actualidad hasta 300 millones en el año 2025. La DM 2 no es, sin embargo, una enfermedad banal y se asocia con frecuencia con la presencia de complicaciones crónicas, especialmente la enfermedad cardiovascular. Los estudios de intervención como el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*) han demostrado que un control metabólico estricto puede reducir la aparición/progresión de las complicaciones crónicas de la diabetes, responsables de la mayor parte de los costes de esta enfermedad.

La hiperglucemia en la DM 2 es el resultado de la combinación de la falta de sensibilidad periférica de los tejidos a la acción de la insulina (*resistencia a la insulina*) y de la secreción pancreática defectuosa incapaz de compensar estas alteraciones (*disfunción de la célula beta*). La resistencia a la insulina, no sólo contribuye a la alteración del metabolismo de la glucosa, sino que está implicada además en el desarrollo de la hipertensión arterial, dislipidemia, disfunción endotelial y alteraciones de la coagulación, que incrementan aún más el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM 2. Estudios recientes han demostrado incluso que la resistencia a la insulina es un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular. En el estudio UKPDS, la reducción de la resistencia a la insulina con metformina demostró ser el único tratamiento capaz de reducir el riesgo de infarto de miocardio en la diabetes tipo 2. En consecuencia, el tratamiento de la DM 2 no debe sólo mejorar la hiperglucemia sino que debe centrarse en la reducción de la resistencia a la insulina, y prevenir/mejorar el deterioro progresivo de la secreción pancreática de insulina. En

este sentido, existen evidencias en experimentación animal que sugieren que las glitazonas (o tiazolidindionas) pueden, además de mejorar la resistencia a la insulina por un mecanismo distinto a la metformina, mejorar la función beta pancreática.

La DM 2 es una enfermedad crónica y progresiva. Con el tiempo, se hace necesaria la utilización en combinación de diversos fármacos antidiabéticos orales con acciones complementarias para mantener un control metabólico adecuado. Esta monografía está dedicada al tratamiento combinado oral con rosiglitazona en la DM 2. Para desarrollar una monografía de calidad se ha seleccionado a un grupo de expertos, la mayoría con amplia experiencia clínica en el tratamiento de la diabetes, que detallan con acierto diferentes aspectos relacionados con la DM 2 y las ventajas del tratamiento combinado oral con rosiglitazona.

El trabajo inicial del Dr. Goday se centra en la importancia de la DM 2 como una verdadera epidemia del siglo XXI y aporta datos sobre la proporción de esta enfermedad y del síndrome metabólico en España. El manuscrito de la Dra. Azriel revisa el trastorno dual responsable de la DM 2 y subraya la importancia de los aspectos fisiopatológicos en la selección de la terapia más adecuada en la DM 2. Además, sugiere que el tratamiento debe ser más precoz y dirigido a los 2 defectos fisiopatológicos de la DM 2, la falta de sensibilidad a la acción de la insulina y la disfunción de la célula beta pancreática.

El manuscrito del Dr. Franch describe el concepto clásico de tratamiento escalonado en la DM 2 y las diferentes posibilidades de tratamiento combinado oral. Este autor indica que, según las tendencias actuales, el tratamiento combinado oral debería introducirse ya desde etapas más precoces de la enfermedad. La Dra. Artola describe de forma minuciosa el tratamiento combinado oral con rosiglitazona y secretagogos. En su trabajo, se demuestra la eficacia

de esta estrategia terapéutica para mejorar tanto la resistencia a la insulina como la secreción pancreática deficiente de insulina. En el siguiente manuscrito, el Dr. Girbés desarrolla de forma exhaustiva el tratamiento combinado con rosiglitazona y metformina, la opción terapéutica con mayor impacto en la reducción de la resistencia a la insulina. La combinación a dosis fijas de metformina y rosiglitazona, al presentar mecanismos de acción diferentes y complementarios, es una excelente alternativa cuando no es suficiente la monoterapia con metformina en pacientes con diabetes tipo 2 y sobrepeso u obesidad. Finalmente, Arran Shearer, un especialista de farmacoeconomía, utilizando el modelo DiDACT (*Diabetes Decision Analysis of Cost - Type 2*) realiza un análisis de coste-efectividad de la terapia combinada oral con rosiglitazona tras el fracaso de la monoterapia en la DM 2. Este modelo fármaco-económico sugiere que rosiglitazona en combinación con otro antidiabético oral en Europa (y en España) es una intervención rentable para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2 que no responden a la monoterapia con un antidiabético oral en comparación con el tratamiento convencional.

La parte final de esta monografía está dedicada al impacto de la rosiglitazona sobre la enfermedad cardiovascular y a la descripción del programa de investigación con rosiglitazona en la prevención y tratamiento de la DM 2 y de sus complicaciones cardiovasculares. El Dr. González-Juanatey realiza un análisis minucioso de los efectos favorables de las glitazonas sobre los factores de riesgo cardiovascular clásicos

(hipertensión arterial, dislipidemia, alteraciones de la coagulación, microalbuminuria) y no clásicos, como los marcadores de inflamación y de disfunción endotelial. Este autor revisa los efectos favorables de la rosiglitazona en la prevención de la re-estenosis en pacientes con cardiopatía isquémica portadores de *stent* cardíaco y anticipa la importancia que estos fármacos pueden tener en la prevención de la enfermedad cardiovascular, tanto en la DM 2 como en el síndrome metabólico, gracias a su papel en la reducción de la resistencia a la insulina. Finalmente, la Dra. Montoto, del Departamento Médico Área de Cardiovascular/Metabolismo de GlaxoSmithKline, resume en su trabajo el ambicioso programa de ensayos clínicos con rosiglitazona. Los estudios en marcha darán respuestas clave sobre la evolución de la enfermedad y el papel de las glitazonas en la prevención y tratamiento de la DM 2 y en la reducción de la enfermedad cardiovascular.

Esperamos que esta primera monografía sobre el **“Tratamiento combinado oral con rosiglitazona en la diabetes tipo 2”** de la nueva etapa de la revista *Avances en Diabetología* sea de utilidad tanto al clínico como al investigador interesado en la DM 2.

F. Javier Ampudia-Blasco¹, P. Martín-Vaquero²

¹Unidad de Referencia de Diabetes,

Servicio de Endocrinología y Nutrición,

Hospital Clínico Universitario, Valencia

²Unidad de Diabetes, Servicio de Endocrinología y

Nutrición, Hospital Universitario La Paz. Madrid