

J.R. González-Juanatey, L. Grigorian Shamagian

Beneficios potenciales de las glitazonas sobre la enfermedad cardiovascular en la diabetes. Situación actual y perspectivas de futuro

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Santiago de Compostela

Correspondencia:

J.R. González Juanatey. Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario. Avda. Choupana, s/n
15706 Santiago de Compostela
e-mail: jose.ramon.gonzalez.juanatey@sergas.e

RESUMEN

Las glitazonas constituyen el primer grupo farmacológico con un efecto beneficioso directo sobre la resistencia a la insulina que representa el principal mecanismo patogénico implicado en la diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. Además de mejorar el control glucémico, influyen de forma favorable sobre los diferentes componentes de riesgo en estos pacientes: reducen la presión arterial, ejercen una acción favorable sobre el fenotipo de las lipoproteínas, mejoran la función endotelial y la microalbuminuria, incrementan la actividad del activador del plasminógeno y reducen la de su inhibidor. Por otro lado, reducen los marcadores de inflamación y ejercen una acción favorable sobre otros determinantes del proceso aterotrombótico. Ensayos clínicos actualmente en marcha nos permitirán precisar su papel en la estrategia terapéutica de una amplia proporción de pacientes con alto riesgo cardiovascular: diabéticos tipo 2 y pacientes con síndrome metabólico.

Palabras Clave: Glitazonas; Diabetes mellitus; Riesgo cardiovascular.

ABSTRACT

Glitazones are the first pharmacological group with beneficial effects on the insulin resistance, which represents the main pathogenic mechanism of diabetes mellitus and metabolic syndrome. Besides improving glycemic control, they also influence positively different risk compounds present in these patients: reduce blood pressure, induce improvement of lipoproteins phenotype, endothelial function and microalbuminuria, increase plasminogen stimulator activity and reduce that of its inhibitor. On the other hand, they reduce inflammatory markers and have favourable effects on others determinants of the atherosclerotic process. Currently ongoing clinical trials will determine the role of these drugs in the therapeutic strategy of a large proportion of patients at high cardiovascular risk, patients with type 2 diabetes and/or the metabolic syndrome.

Key Words: Glitazones; Diabetes mellitus; Cardiovascular risk.

Recibido: 9 de Junio de 2005 / Aceptado: 12 de Julio de 2005

Acrónimos: CI, Cardiopatía isquémica; CVC, Cardiovascular; DM2, Diabetes mellitus tipo 2; HbA1c, Hemoglobina glicosilada; ICP, Intervencionismo coronario percutáneo; ITG, Intolerancia a la glucosa; MCP-1, Proteína estimuladora de la migración de los monocitos; MMP-9, Metaloproteasas; PAI-1, Inhibidor del activador del plasminógeno – 1; PCR, Proteína C reactiva; PPAR, Activador de los receptores nucleares de la proliferación de los peroxisomas.

INTRODUCCIÓN

En el incremento exponencial de casos de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) influye un conjunto de factores relacionados: por un lado, determinantes genéticos y, por otro, la explosión de los casos de obesidad, sobrepeso y sedentarismo que afecta a todos los grupos de edad, siendo de especial relevancia en las generaciones más jóvenes. Las enfermedades cardiovasculares (CVC), tanto microvascular como, sobre todo, macrovascular, representan los principales determinantes del pronóstico de pacientes con DM2. En este sentido, se estima que un 50% de los pacientes con DM2 muestran datos clínicos de enfermedad CVC o renal en el momento del diagnóstico, y en muchos pacientes la DM2 se diagnostica coincidiendo con una complicación CVC¹. Manifestaciones de enfermedad CVC aterotrombótica (cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y vascular periférica), nefropatía, neuropatía y retinopatía, muestran una elevada prevalencia en la población diabética.

Especial mención merece la cardiopatía isquémica (CI), que afecta al 7,5-20% de los diabéticos mayores de 45 años. El riesgo de presentar manifestaciones clínicas de CI es de dos a cuatro veces mayor en los diabéticos en relación a la población general no diabética y la CI es, con mucha diferencia, la principal causa de muerte en estos pacientes. Además, la presencia de DM2 constituye uno de los principales determinantes de mal pronóstico en pacientes con cualquier forma de presentación clínica de CI (síndrome coronario agudo, cardiopatía isquémica crónica y pacientes sometidos a revascularización coronaria percutánea o quirúrgica); en este sentido, debe comentarse que el 15% de los diabéticos fallecen por ictus^{2,3}.

Es interesante reseñar la incidencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en pacientes con CI, en particular con infarto agudo de miocardio. En el estudio GAMI, se ha descrito que cerca del 70% de este grupo de paciente presenta DM2 o intolerancia a la glucosa (ITG), manteniéndose esta proporción tanto al alta hospitalaria como a los tres meses de seguimiento⁴. Por otro lado, se ha descrito que la mayoría de los pacientes con CI crónica no diabéticos presenta incremento de la resistencia a la insulina. Estos hechos sugieren que la CI constituye una forma de presentación clínica de las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado.

Los pacientes con DM2 presentan con frecuencia una multiplicidad de factores de riesgo CVC asociados. Además de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, se producen cambios en el metabolismo lipídico caracteri-

zados por un exceso en la producción de ácidos grasos libres, elevación de las cifras de presión arterial, modificaciones en el balance trombosis-antitrombosis que determinan un estado circulatorio protrombótico. Por tanto, en la actualidad la intervención en este grupo de pacientes debe ser multifactorial contemplando la corrección de estos determinantes del riesgo CVC y renal^{2,5}. Las alteraciones fisopatológicas puestas en marcha por los cambios en el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos, unidos a la resistencia de la acción periférica de la insulina, que en parte los condiciona, aceleran el desarrollo e inestabilización del proceso aterotrombótico y del daño renal^{6,7}.

Diversas publicaciones recientes han demostrado que las intervenciones multifactoriales (sobre metabolismo de la glucosa, presión arterial, lípidos plasmáticos, antiagregantes plaquetarios, control de peso, ejercicio regular, abandono del tabaquismo, etc.) en pacientes con DM2 se acompañan de un riesgo de complicaciones CVCs y renales significativamente menor⁸. Los resultados del estudio STENO 2 recientemente publicados confirman la eficacia, en términos de reducción de las complicaciones CVCs, de una intervención multifactorial intensiva en pacientes con DM2⁹. Dentro del grupo de los antidiabéticos orales, tan sólo la metformina en diabéticos con sobrepeso ha demostrado reducir de forma significativa el riesgo de morbilidad global y relacionada con la diabetes^{10,11}.

Los pilares del tratamiento y prevención de las complicaciones macro y microvasculares en el diabético incluyen hipolipemiantes, hipotensores, antiagregantes plaquetarios y fármacos que mejoran el metabolismo de la glucosa. En conjunto intervienen más sobre las consecuencias (dislipemia, hipertensión arterial, protrombosis e hiperglucemia) que sobre la resistencia a la insulina que representa el principal mecanismo patogenético de la DM2. La investigación en farmacología persigue en la obtención de una única familia de fármacos con capacidad de intervenir sobre los diferentes mecanismos responsables de la CVC y la diabetes. Las tiazolidindionas, al mejorar la resistencia tisular a la acción de la insulina, abren un nuevo horizonte en el tratamiento de la diabetes y en la prevención de sus complicaciones vasculares.

TIAZOLIDINDIONAS: BENEFICIOS SOBRE EL CONTROL METABÓLICO DE LA DM2, LOS FACTORES DE RIESGO CVC Y LA PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES CVC

La rosiglitazona y pioglitazona, como miembros de la familia de las tiazolidindionas, representan fármacos de

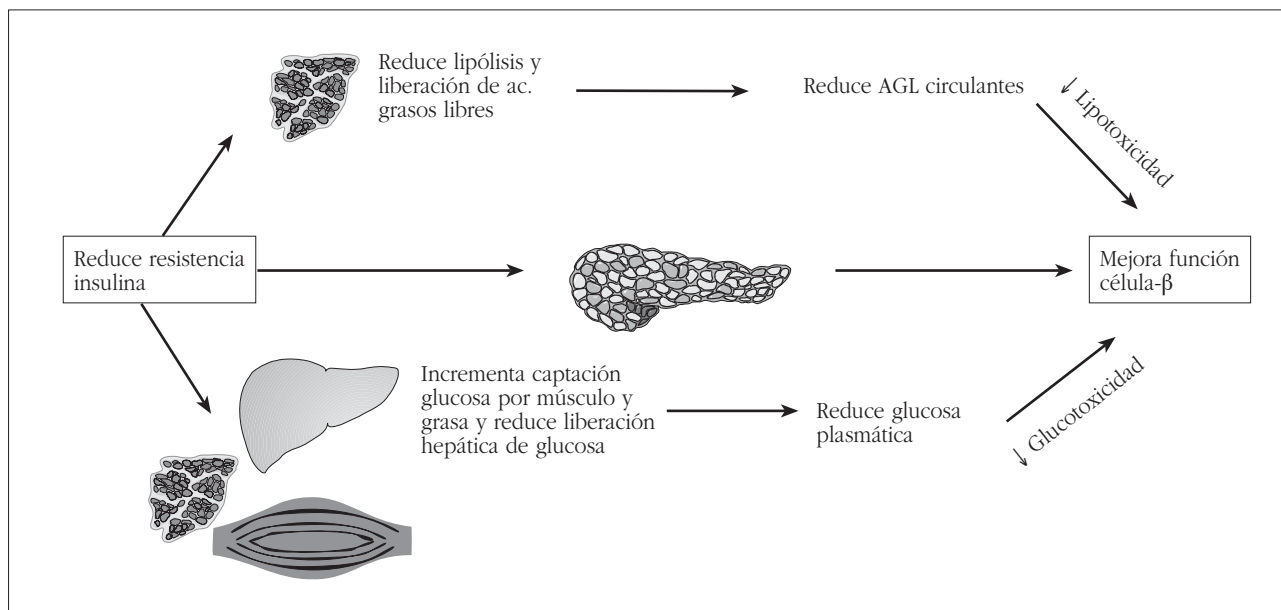


Figura 1. Mecanismos de acción de las glitazonas sobre el metabolismo de la glucosa.

reciente introducción en la práctica clínica para el tratamiento de la DM2. Ambos fármacos mejoran el control del metabolismo de la glucosa al incrementar la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos (en particular tejido graso y muscular) reduciendo los niveles plasmáticos de insulina y ejerciendo una función protectora sobre la célula β pancreática^{12,13} (Figura 1).

Estos compuestos son agonistas altamente selectivos y potentes del activador de los receptores nucleares γ de proliferación de los peroxisomas (PPAR γ). En humanos dichos receptores se encuentran distribuidos en los tejidos sobre los que la insulina ejerce de forma preferente su acción (tejido adiposo, hígado y músculo esquelético). Por otro lado, la activación de los receptores nucleares PPAR γ estimula los genes que regulan la producción, transporte y utilización de la glucosa y aquellos que participan en el metabolismo de los ácidos grasos libres^{6,7}.

En la Figura 2 se resumen las principales acciones de los agonistas de los PPAR γ y α sobre el metabolismo del tejido adiposo, hepático, muscular y sobre la pared vascular. Además, ejercen un efecto beneficioso sobre diversos factores implicados en el desarrollo de aterotrombosis, en particular los PPAR γ incrementan los niveles circulantes de adiponectina, favorece la diferenciación de los adipocitos, la lipólisis intravascular, reduce a nivel vascular las moléculas de adhesión, marcadores inflamatorios, transporte de colesterol en la pared vascular, etc.¹⁴.

ACCIONES DE LAS GLITAZONAS SOBRE LOS MECANISMOS DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA Y EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Múltiples estudios han demostrado que el tratamiento con glitazonas mejora de forma mantenida el control metabólico en pacientes con DM2. Las glitazonas, tanto en monoterapia como combinadas con metformina o sulfonilureas, reducen los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas y en situación postprandial, así como las cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c)¹⁵. Estudios a largo plazo con rosiglitazona han demostrado que las mejorías del control glucémico se mantienen por al menos 30 meses en monoterapia y hasta 36 meses tras tratamiento combinado con metformina o sulfonilureas¹⁶.

De forma paralela, el tratamiento en monoterapia con rosiglitazona ha demostrado reducir de forma significativa en un 33% la resistencia a la insulina en un grupo de pacientes con DM2 después de 18 meses de seguimiento, y potenciar la función β -pancreática hasta el 91%. La terapia combinada de glitazonas con metformina o sulfonilureas mejora también la resistencia a la insulina de forma significativa y mantenida, observándose reducciones del 21% (con metformina) y 32% (con sulfonilureas)^{17,18}. Como hemos comentado estos efectos se mantienen durante al menos 24 meses.

Estos datos indican que el tratamiento con glitazonas mejora el principal mecanismo patogenético del denominado síndrome metabólico o de resistencia insulínica que

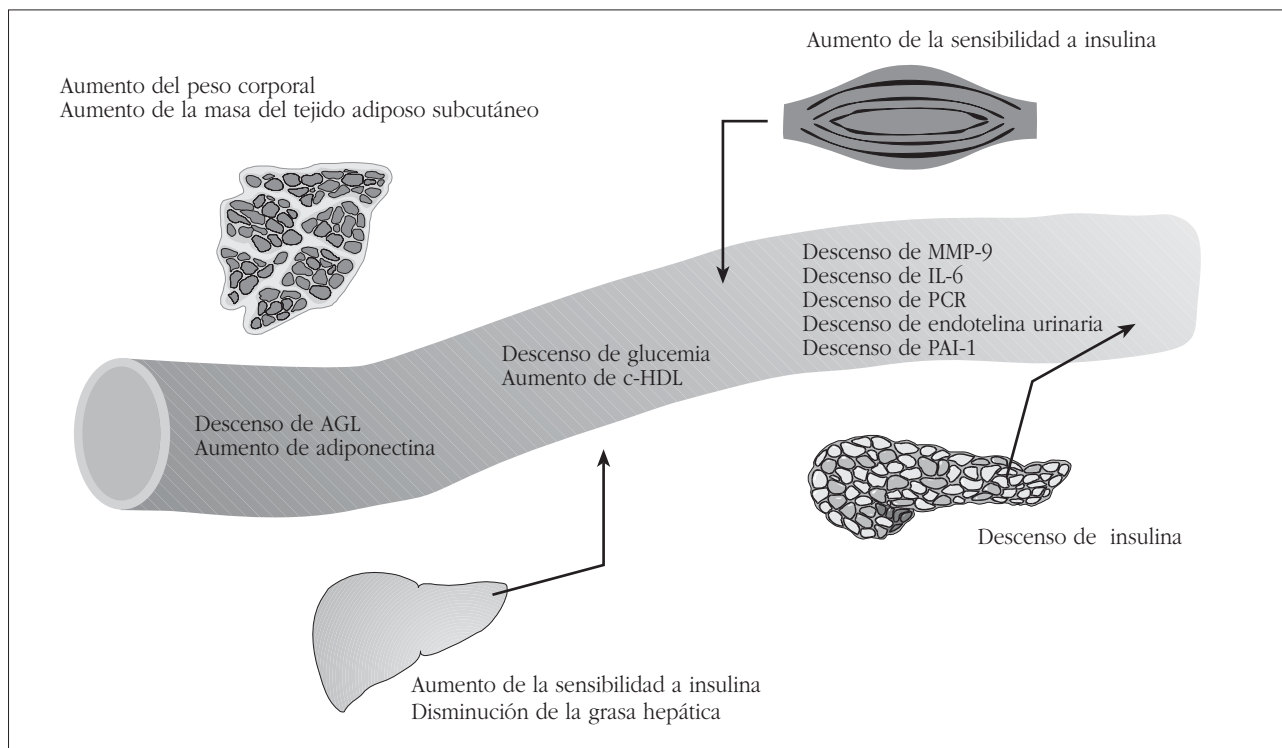


Figura 2. Mecanismos de acción de las glitazonas. Yki-Jarvinen H. N Engl J Med 2004; 351: 1106.

tanta participación desempeña en el riesgo CVC, así como en el desarrollo y progresión de la DM2 y sus complicaciones CVCs y renales. Datos futuros deberán precisarnos las características de los pacientes que predicen una mejor respuesta a estos compuestos y describir si el control glucémico con pioglitazona y rosiglitazona se mantiene a largo plazo, tanto en monoterapia como en combinación con las actuales estrategias de tratamiento. En este sentido, estudios actualmente en marcha, como el ADOPT, aportarán información de relevancia clínica sobre el tema; en dicho estudio se incluyen a pacientes con DM2 sin tratamiento previo y que se han randomizado a recibir tratamiento con rosiglitazona, gliburida o metformina en monoterapia.

ACCIONES DE LAS GLITAZONAS SOBRE EL METABOLISMO LIPÍDICO

Las guías actuales de práctica clínica recomiendan el tratamiento con hipolipemiantes (en particular estatinas) en la mayoría de los pacientes con DM2. En estos pacientes deben lograrse niveles de colesterol LDL menores de 100 mg/dl y de triglicéridos menores de 150 mg/dl⁸. Datos recientes indican que la prevención de complicaciones CVCs podría ser mayor con niveles lipídicos menores^{19,20}. El tratamiento con

estos compuestos ha demostrado mejorar las alteraciones lipídicas asociadas al síndrome de resistencia insulínica y DM2²¹. Pioglitazona mejora discretamente los niveles plasmáticos de LDL. Con rosiglitazona se ha descrito un incremento entre el 8 y 16% de colesterol LDL¹⁴, aunque su administración se acompaña de un incremento del tamaño de las partículas de LDL que han demostrado un menor potencial aterogénico. De forma global, la rosiglitazona no modifica el índice colesterol total/HDL colesterol, pero incrementa la subfracción de HDL (HDL2) que ha demostrado ejercer un importante papel protector sobre las complicaciones CVCs del diabético. Estas acciones sobre HDL son compartidas por ambas glitazonas^{22,23} (Figura 3).

Merece destacarse que la asociación de glitazonas con fármacos hipolipemiantes (estatinas y/o fibratos) permite alcanzar los objetivos lipídicos de los pacientes con DM2. Estudios recientes han demostrado que la asociación de rosiglitazona y atorvastatina en DM2, además de bien tolerada, ocasiona un descenso del colesterol LDL, reduciendo la concentración de partículas de LDL pequeñas y densas²³ (Figura 4). En general se ha descrito una reducción de los niveles plasmáticos de triglicéridos con pioglitazona y efecto neutro o discreta elevación con rosiglitazona, aunque disminuye los valores postprandiales¹⁴.

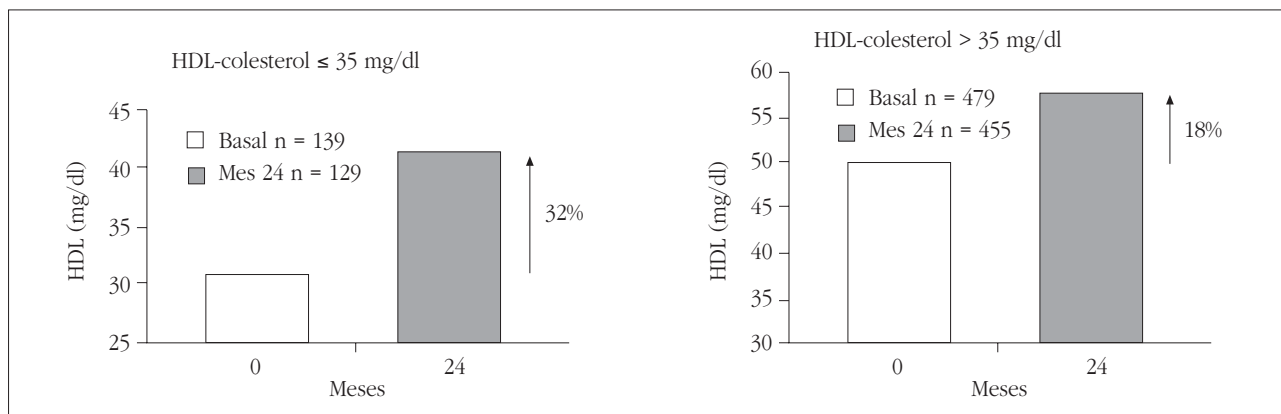


Figura 3. Incremento del colesterol HDL con el tratamiento con glitazonas. Cobitz A, et al. DALM 2001.

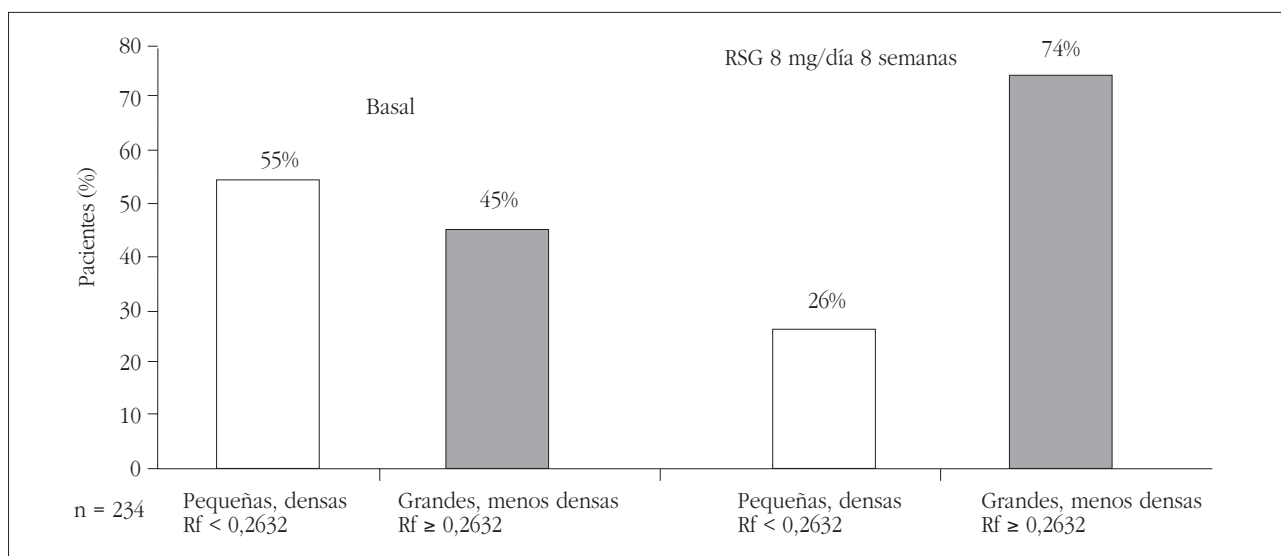


Figura 4. Reducción con rosiglitazona de la fracción de partículas LDL pequeñas y densas. Freed MI, et al. Am J Cardiol 2002; 90: 947-952.

ACCIONES DE LAS GLITAZONAS EN LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL

La reducción intensiva de las cifras de presión arterial constituye uno de los pilares de la protección CVC y renal en la diabetes⁸. Las guías de práctica clínica indican que deberían lograrse niveles de presión arterial menores de 130/80 mmHg⁸. Merece destacarse que en el estudio HOT la mortalidad CVC tras un seguimiento de 4 años se redujo un 67% en el grupo de diabéticos en el que se logró una presión arterial diastólica menor de 80 mmHg comparado con los grupos asignados a lograr cifras menores de 85 ó 90 mmHg²⁴.

Las tiazolidindionas, en particular rosiglitazona, han demostrado reducir las cifras de presión arterial en diabéticos. Este hecho podría contribuir, en asociación con fármacos antihipertensivos, a lograr los objetivos de presión arterial recomendados en estos pacientes²⁵ (Figura 5). Se han observado

también reducciones significativas de la presión arterial con rosiglitazona en pacientes con intolerancia oral a la glucosa²⁶. Un estudio reciente²⁷ sugiere que el descenso de la presión arterial en pacientes obesos se debe a que la rosiglitazona actúa inhibiendo el sistema renina-angiotensina a nivel del tejido adiposo subcutáneo, aunque el mecanismo fundamental sea la disminución de la resistencia a la insulina²⁸. Pensamos que las acciones hipotensoras de las glitazonas son de especial relevancia clínica debido a la estrecha relación entre las cifras de presión arterial y el riesgo CVC en diabéticos.

ACCIONES DE LAS GLITAZONAS SOBRE LA DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y LA MICROALBUMINURIA

Como hemos comentado en los apartados anteriores, datos recientes indican que las tiazolidinedionas presentan

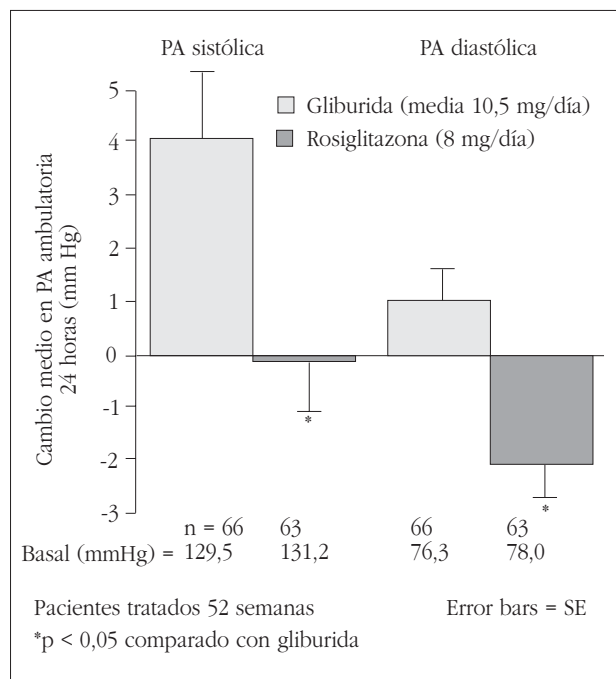


Figura 5. Reducción de la PA sistólica y diastólica media con rosiglitazona frente a gliburida. ASt John Sutton M, et al. *Diabetes Care* 2002; 25: 2058-2064.

efectos beneficiosos sobre el perfil de riesgo CVC que van más allá del control de la hiperglucemia²⁹. En pacientes con DM2 la rosiglitazona ha demostrado mejorar la reactividad vascular y la función endotelial, medidos como cambios en el flujo sanguíneo en el antebrazo en respuesta a la acetilcolina. Por el contrario, el tratamiento con metformina no se acompañó de un efecto vasodilatador significativo³⁰.

Directamente relacionado con este fenómeno, el tratamiento con rosiglitazona en comparación con sulfonilureas redujo en un 26% el cociente albúmina/creatinina y en un subgrupo de pacientes con microalbuminuria basal la reducción fue incluso mayor (54%). Sin embargo, el tratamiento con sulfonilureas no provocó modificaciones significativas en la excreción urinaria de albúmina³¹. Teniendo en cuenta que el control glucémico fue similar en ambos grupos de tratamiento, la reducción del cociente albúmina/creatinina con rosiglitazona parece mediada por un mecanismo independiente de los cambios en la glucemia plasmática, pudiendo ser la mejoría de la resistencia a la insulina el elemento clave en este proceso³². En este sentido se ha descrito una relación entre la mejoría de la función endotelial y de los niveles plasmáticos de glucosa en ayunas³³.

Debemos mencionar que en medicina cardiovascular todas las intervenciones farmacológicas que han demostrado mejorar la función endotelial (estatinas y bloqueantes del siste-

ma renina-angiotensina) en diabéticos y no diabéticos reducen la mortalidad y complicaciones CVCs.

ACCIONES DE LAS GLITAZONAS SOBRE LOS MARCADORES DE LA INFLAMACIÓN Y DE LA TROMBOSIS

Una mayor expresión de los marcadores de inflamación vascular y cambios en el balance trombotic/antitrombotic, en particular una menor capacidad fibrinolítica del suero, se han incluido de forma reciente en el conjunto de alteraciones incluidas en el síndrome metabólico o de resistencia a la insulina. Por otro lado, existen datos que demuestran que el tratamiento con tiazolidinas ejerce una influencia favorable sobre dichos factores de riesgo.

Múltiples estudios experimentales y clínicos han demostrado que la inflamación juega un importante papel en el inicio, desarrollo e inestabilización del proceso aterotrombótico; habiéndose obtenido la mayoría de las evidencias con los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCR)³⁴. Los estudios ECAT y *Woman's Health Study* muestran que, tras ajuste para otros factores de riesgo CVC, los niveles elevados de PCR se acompañan de un riesgo de complicaciones vasculares significativamente mayor en un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica crónica y en población sana^{35,36}. Datos recientes confirman esta relación en hipertensos: niveles plasmáticos de PCR > 3 mg/dl se acompañan de un riesgo de complicaciones vasculares significativamente superior³⁷. Por otro lado, se ha demostrado una correlación significativa entre el nivel de resistencia insulínica y niveles de PCR en población no diabética, habiéndose observado una correlación lineal entre los niveles de PCR y el número de componentes del síndrome de resistencia a la insulina, sugiriendo que un estado de inflamación subclínica forma parte de dicho síndrome³⁸.

Diversos estudios con estatinas y bloqueantes del sistema renina-angiotensina han demostrado un efecto antiinflamatorio de estos compuestos que podrían justificar parte de sus beneficios en términos de protección CVC en particular en la población diabética³¹. Los datos disponibles con tiazolidinas, en concreto con rosiglitazona, en DM2 como en no diabéticos, han demostrado que estos compuestos reducen los niveles de PCR. En un estudio con rosiglitazona controlado con placebo en DM2 se observó una reducción de los niveles plasmáticos de PCR del 27%³⁹ (Figura 6).

Los niveles plasmáticos elevados del inhibidor de tipo 1 del activador del plasminógeno (PAI-1, o inhibidor primario de la fibrinólisis) se han relacionado con un incremen-

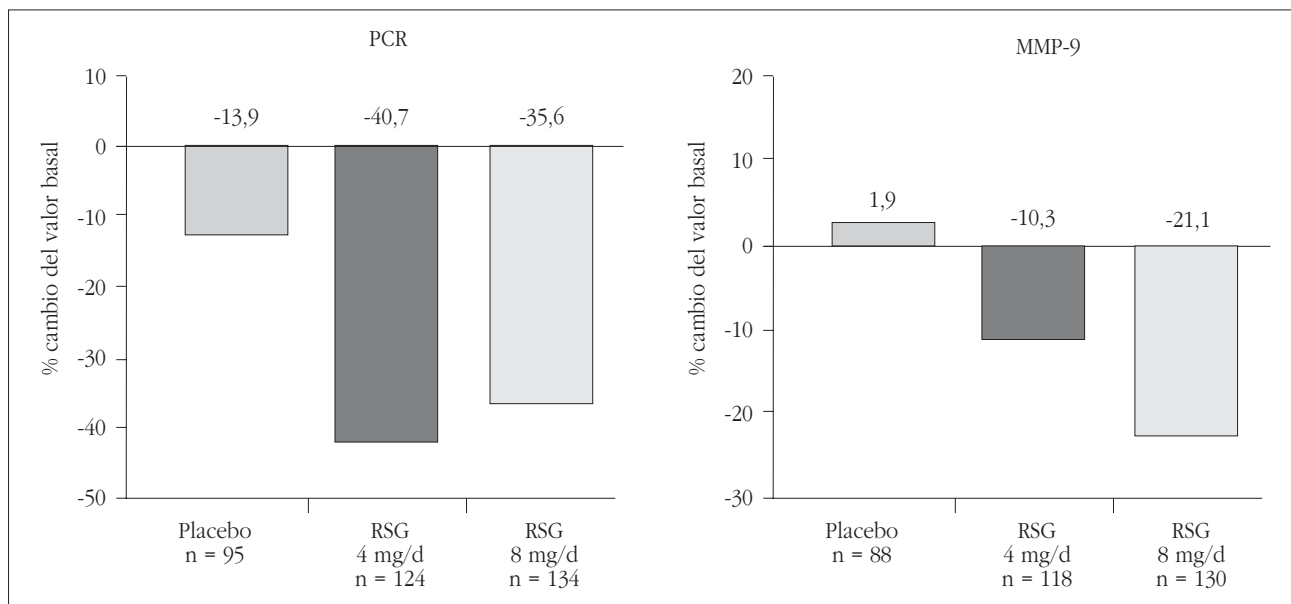


Figura 6. Reducción de los niveles de PCR y de MMP-9 con rosiglitazona en pacientes con diabetes tipo 2. Haffner S. *Circulation* 2002.

to del riesgo de complicaciones CVC, en particular de infarto de miocardio. También en diabéticos, el trastorno en la capacidad fibrinolítica del suero ha demostrado ser un factor de riesgo de infarto de miocardio, relacionándose, además, con la severidad de la enfermedad vascular⁴⁰. En la actualidad se consideran los niveles elevados de PAI-1 como uno de los componentes del síndrome metabólico o de resistencia a la insulina, observándose un incremento progresivo de sus valores durante la transición de intolerancia a la glucosa a DM2⁴⁰. En este grupo de pacientes el tratamiento con rosiglitazona, añadida a gliburida, ha demostrado reducir de forma significativa (34%), en relación al tratamiento aislado con gliburida, la actividad de PAI-1⁴¹.

La rosiglitazona reduce la actividad de la proteína que estimula la migración de los monocitos (MCP-1), fenómeno que constituye uno de los principales elementos de la formación de las placa aterosclerótica. Por otro lado, reduce la actividad oxidativa del colesterol LDL y la actividad de las metaloproteinasas (MMP-9) e inhibe la migración de las fibras musculares lisas de la pared vascular^{42,43}. En la Figura 6 puede observarse la reducción de los niveles de MMP-9 tras tratamiento con rosiglitazona. Todos estos efectos contribuyen a limitar el desarrollo e inestabilización del proceso aterotrombótico. En este sentido, un estudio en DM2 ha demostrado que la rosiglitazona reduce el engrosamiento de la íntima-media carotídea, parámetro que ha demostrado relacionarse con la severidad del proceso aterotrombótico⁴⁴.

Todos estos datos indican que las glitazonas se asocian a una significativa mejoría del perfil de riesgo CVC, que es independiente de sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa y que podría contribuir a reducir las complicaciones CVC y renales de pacientes con diabetes mellitus y síndrome de resistencia insulínica.

ACCIONES DE LAS GLITAZONAS SOBRE EL PROCESO DE REESTENOSIS TRAS EL INTERVENCIÓNISMO CORONARIO PERCUTÁNEO (ICP)

En ICP constituye una alternativa eficaz de tratamiento de la CI tanto aguda como crónica, con un incremento continuo y exponencial del número de procedimientos. La introducción de los *stents* y, en particular, los *stents* liberadores de fármacos han logrado una mayor eficacia y seguridad del procedimiento, así como una reducción del proceso de reestenosis que condiciona en muchos casos la reaparición de los síntomas de isquemia miocárdica.

Hasta la actualidad las diferentes modalidades de tratamiento farmacológico empleadas no han demostrado un significativo beneficio sobre la reestenosis. Un estudio reciente demuestra que el tratamiento con rosiglitazona en pacientes diabéticos con CI sometidos a ICP con implantación de *stent* reduce de forma significativa la reestenosis intra-*stent* (Figura 7). En el grupo tratado con rosiglitazona se observó un 17,6% de reestenosis frente al 38,2% en el asignado a placebo, acompañando a una reducción significativa de los niveles de proteína C reactiva⁴⁵. Un estudio en marcha en la

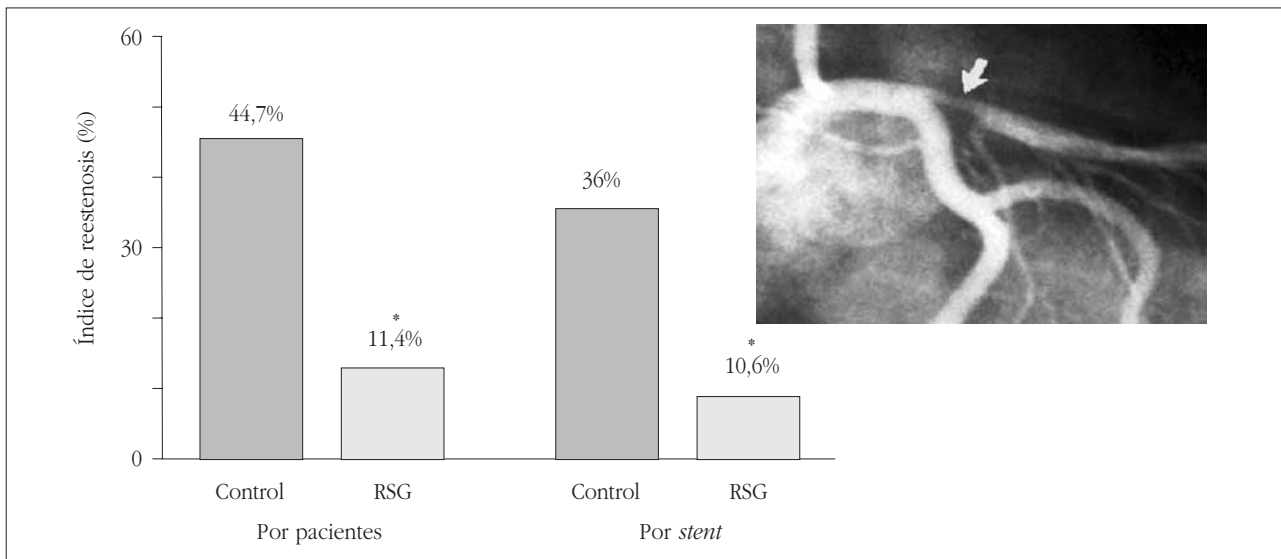


Figura 7. Alto riesgo de re-estenosis en pacientes con diabetes. Choi D, et al. Diabetes Care 2004.

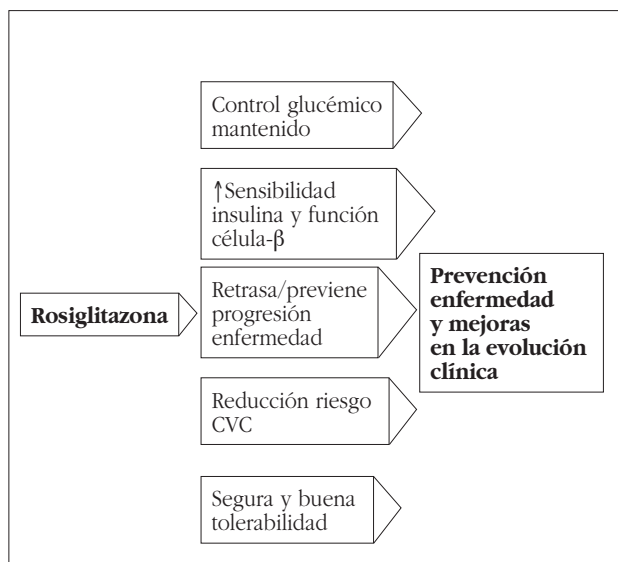


Figura 8. Ventajas potenciales del uso de la rosiglitazona en la diabetes tipo 2.

actualidad (APPROACH) está evaluando el efecto de rosiglitazona en pacientes con intolerancia hidrocarbonada sometidos a ICP. De confirmarse los resultados previos, debería contemplarse el uso de rosiglitazona en la estrategia terapéutica de pacientes con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado sometidos a ICP.

TOLERABILIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE LAS GLITAZONAS

Los datos actualmente disponibles indican que el tratamiento con glitazonas es bien tolerado en pacientes con dife-

rentes características raciales, de edad, peso y grado de función renal. No existen evidencias de interacciones medicamentosas con este compuesto ni hepatotoxicidad y, de forma global, la frecuencia de efectos adversos asociados con rosiglitazona es, en muchos casos, similar al placebo.

Al igual que otros antidiabéticos, el tratamiento con glitazonas se acompaña de un ligero incremento de peso que no aumenta el índice cintura/cadera y, por tanto, no agrava el riesgo de obesidad central. Se debe a un mayor depósito de grasa subcutánea y no se asocia a aumento de la resistencia a la insulina; más aún en un estudio en DM2, la rosiglitazona redujo la grasa visceral en un 10% tras un período de 4 meses⁴⁶.

El edema y la anemia dilucional son otros efectos adversos asociados al tratamiento con glitazonas. El edema se observa en menos del 5% de los pacientes que reciben este compuesto y no suele requerir la retirada de la medicación. Recientemente se ha publicado un consenso de la *American Heart Association* y *American Diabetes Association* sobre las características del edema en DM2. Parece relacionarse con una mayor reabsorción renal de sodio y agua; se recomienda tener en cuenta este fenómeno al tratar a pacientes con insuficiencia cardíaca o disfunción ventricular asintomática⁴⁷. La anemia se presenta en una proporción muy limitada de casos (menos del 2%), es de grado ligero y parece debida a hemodilución. En este sentido merecen comentarse los resultados de un amplio registro de pacientes diabéticos con insuficiencia cardíaca en el que el tratamiento con rosiglitazona se asoció a una significativa reducción

de la mortalidad⁴⁸. Estos resultados deben interpretarse con cierta cautela debido a las características de la publicación, en concreto por no tratarse de un estudio randomizado, pero sin duda abren una nueva vía de investigación clínica en la insuficiencia cardíaca del diabético.

CONCLUSIONES

Las glitazonas tienen un efecto directo sobre la resistencia a la insulina, que representa el principal mecanismo patogénico implicado en la DM2 y síndrome metabólico. Además de mejorar el control glucémico, influyen de forma favorable sobre los diferentes componentes de riesgo en estos pacientes. Estudios actualmente en marcha nos permitirán precisar su papel en la estrategia terapéutica de una amplia proporción de pacientes con alto riesgo CVC (DM2 y pacientes con síndrome metabólico) (Figura 8).

CONSIDERACIONES PRÁCTICAS

Las glitazonas, además de mejorar el control glucémico, actúan de forma favorable sobre diversos factores de riesgo cardiovascular: reducen la presión arterial, mejoran el fenotipo de las lipoproteínas, mejoran la función endotelial y la microalbuminuria, incrementan la actividad del activador del plasminógeno y reducen la de su inhibidor. Por otro lado, reducen los marcadores de inflamación y ejercen una acción positiva sobre otros determinantes del proceso aterotrombótico.

El tratamiento con glitazonas tiene una excelente tolerancia en pacientes con diferentes características raciales, de edad, peso y grado de función renal. No existen evidencias de interacciones medicamentosas ni hepatotoxicidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Gray and Yudkin JS. Chapter 57. Cardiovascular disease in diabetes mellitus. En: *Textbook of Diabetes*, 1997; Pickup and William Eds. Oxford: Blackwell Sciences Ltd.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-44.
- American Diabetes Association. Economic consequences of diabetes mellitus in the U.S. in 1997. *Diabetes Care* 1998; 21: 296-309.
- Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-4.
- Adler AI. Cardiovascular risk reduction in diabetes: underemphasised and overdue. Messages from major trials. *Clinical Medicine* 2001; 1: 472-7.
- Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM2. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
- Amer P. Free fatty acids – do they play a central role in type 2 diabetes? *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2001; 3 (Supl 1): S11-S19.
- American Diabetes Association. Clinical Practice Recommendations 2002. *Diabetes Care* 2002; 25 (Supl 1): s1-s147.
- Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet* 1999; 353: 617-22.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-65.
- Libby P, Plutzky J. Diabetic macrovascular disease. The glucose paradox? *Circulation* 2002; 106: 2760-3.
- Lebovitz HE, Dole JF, Patwardhan R, et al. Rosiglitazone monotherapy is effective in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 280-8.
- Carey DG, Cowin GJ, Galloway GJ, et al. Sensitivity effect of rosiglitazone on insulin and body composition in type 2 diabetic patients. *Obesity Research* 2002; 10: 1008-15.
- Yki-Järvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-18.
- Zinmar B. PPAR γ agonists in type 2 diabetes: how far have we come from 'preventing the inevitable'? A review of the metabolic effects of rosiglitazone. *Diabetes obesity and Metabolism* 2001; 3 (Supl 1): S34-S43.
- Jones NP, Mather R, Owen S, et al. Long-term efficacy of rosiglitazone as monotherapy or in combination with metformin. *Diabetologia* 2000; 43 (Supl 1): A192.
- Matthews DR, Bakst AW, Weston WM, et al. Rosiglitazone decreases insulin resistance and improves beta-cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 1999; 42 (Supl 1): A228.
- Wolffenbuttel BH, Gomis R, Squatrito S, et al. Addition of low-dose rosiglitazone to sulphonylurea therapy improves glycaemic control in type 2 diabetic patients. *Diabetic Medicine* 2000; 17: 40-7.
- Grundy SM, Cleeman JI, Baird Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
- Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 685-96.
- Tack CJJ, Smits P, Demacher PNM, Stalenhoef AEH. Troglitazone decreases the proportion of small, dense LDL and increases the resistance of LDL to oxidation in obese subjects. *Diabetes Care* 1998; 21: 796-9.
- Chen-Lai A, Levine A. Rosiglitazone: an agent from the thiazolidinedione class for the treatment of type 2 diabetes. *Heart Disease* 2000; 2: 326-33.
- Freed MI, Ratner R, Marcovina SM, et al. Effects of rosiglitazone along and in combination with atorvastatin on the metabolic abnormalities in type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2002; 90: 947-2.

24. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998; 351: 1755-62.
25. Sutton SJM, Rendell M, Dandona P, et al. A comparison of the effects of rosiglitazone and glyburide on cardiovascular function and glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2002; 25: 2058-64.
26. Bennett SMA, Jones NP, Agrawal A, et al. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and 24-hour ambulatory blood pressure in subjects with impaired glucose tolerance. *Diabetologia* 2001; 44 (Supl 1): A200.
27. Harte A, McTernan P, Chetty R, et al. Insulin-mediated upregulation of the renin-angiotensin system in human subcutaneous adipocytes is reduced by rosiglitazone. *Circulation* 2005; 111: 1954-61.
28. Sarafidis P, Larasidis A, Nilsson P. Ambulatory blood pressure reduction after rosiglitazone treatment in patients with type 2 diabetes and hypertension correlates with insulin sensitivity increase. *J Hypertension* 2004; 22: 1769-77.
29. Parulkar AA, Pendergrass ML, Granda-Ayala R, et al. Nonhypoglycemic effects of thiazolidinediones. *Ann Intern Med* 2001; 134: 61-71.
30. Natali A, Baldewerg S, Toschi E, et al. Rosiglitazone directly improves endothelial function in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2002; 51 (Supl 2): A142.
31. Bakris G, Viberti G, Weston W, et al. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type 2 diabetes. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 7-12.
32. Wheatcroft SB, Williams IL, Shah AM, Kearney MT. Pathophysiological implications of insulin resistance on vascular endothelial function. *Diabetic Medicine* 2003; 20: 255-68.
33. Caballero AE, Saouaf R, Lim SC, et al. The effects of troglitazone, an insulin-sensitizing agent, on the endothelial function in early and late type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized clinical trial. *Metabolism* 2003; 52: 173-80.
34. Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur Heart J* 2003; 23: 831-4.
35. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
36. Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998; 98: 731-3.
37. Blake, et al. *Circulation* 2003; 108: 2993-9.
38. Festa A, D'Agostino R, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-7.
39. Haffner S, Greenberg AS, Weston WM, et al. Effect of rosiglitazone treatment on nontraditional markers of cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2002; 106: 679-84.
40. Festa A, D'Agostino R, Mykkanen L, et al. Relative contribution of insulin and its precursors to fibrinogen and PAI-1 in a large population with different states of glucose tolerance. The Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Atheros Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 562-8.
41. Freed M, Fuell D, Menci L, et al. Effect of combination therapy with rosiglitazone and glibenclamide on PAI-1 antigen, PAI-1 activity and tPA in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2000; 43 (Supl 1): A267.
42. Mohanty P, Aljada A, Ghanim H, et al. Rosiglitazone improves vascular reactivity, inhibits reactive oxygen species (ROS) generation, reduces p47phox subunit expression in mononuclear cells (MNC) and reduces C reactive protein (CRP) and monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): evidence of a potent anti-inflammatory effect. *Diabetes* 2001; 50 (Supl 2): A68.
43. Patel L, Charlton SJ, Marshall IC, et al. PPAR gamma is not a critical mediator of primary monocyte differentiation or foam cell formation. *Biochem Biophys Research Comm* 2002; 290: 707-12.
44. Sidhu JS, Kaposzta Z, Markus HS, Kaski JC. Effect of rosiglitazone on common carotid intima-media thickness progression in coronary artery disease patients without diabetes mellitus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 930-4.
45. Choi D, Kim SK, Choi SH, et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2654-60.
46. Kelley DE, McKolanis TM, Kelley CA. Comparative effects of rosiglitazone and metformin on fatty liver and visceral adiposity in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 2002; 51 (Supl 2): A35.
47. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure. A consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2003; 108: 2941-8.
48. Masoudi FA, Inzucchi SE, Wang Y, et al. Thiazolidinediones, metformin, and outcomes in older patients with diabetes and heart failure. An observational study. *Circulation* 2005; 111: 583-90.