

Agonistas del receptor GLP-1: el objetivo es controlar el riesgo vascular global en el tratamiento de la diabetes tipo 2

Patrocinado por una subvención educativa independiente de Novo Nordisk



WebMD Global, LLC

This document is for educational purposes only.
No credit will be given for reading the contents of this document.

To participate in this activity, visit

<http://www.medscape.org/viewarticle/823771>

<http://www.medscape.org/viewarticle/823771>

Target Audience

Esta actividad educativa está orientada a un público internacional de profesionales sanitarios (no pertenecientes a EE. UU.), más concretamente a diabetólogos, endocrinólogos, nefrólogos, internistas, cardiólogos, médicos de atención primaria y otros profesionales de salud que están implicados en el tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2).

Goal

El objetivo de esta actividad es debatir sobre la importancia de reducir el riesgo cardiovascular (CV) en los pacientes con DM2 y el papel que pueden llegar a tener los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1 (AR GLP-1) para reducir dicho riesgo como parte de una estrategia global de tratamiento.

Learning Objectives

Después de realizar esta actividad, los participantes podrán:

- Recordar la incidencia de las enfermedades micro y macrovasculares en los pacientes con diabetes mellitus de tipo 2 (DM2)
- Debatir sobre la importancia de personalizar los tratamientos de la hiperglucemia en la DM2, teniendo en cuenta enfermedades comórbidas, como una enfermedad cardiovascular (CV).
- Evaluar la fisiología elemental y cómo actúan los tratamientos basados en incretinas.
- Evaluar el efecto de los tratamientos basados en incretinas —como los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón de tipo 1— en los factores de riesgo CV, que en pacientes con DM2 incluyen obesidad, hipertensión e hiperlipidemia.

Autor:

Juris J. Meier, MD, FRCP Edin, catedrático de medicina; médico de cabecera; División de Diabetes y Endocrinología GI; Hospital Universitario St. Josef-Hospital, Ruhr-University Bochum, Bochum, Alemania

Juris J. Meier, MD, FRCP Edin, ha declarado las siguientes relaciones financieras relevantes.

Trabajó como consejero y consultor para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novo Nordisk; Sanofi

Fue portavoz o miembro de paneles de conferenciantes para: AstraZeneca Pharmaceuticals LP; Berlin-Chemie AG; Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Bristol-Myers Squibb Company; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Roche; Sanofi

Recibió subvenciones para la investigación clínica de: Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.; Eli Lilly and Company; Merck Sharp & Dohme Corp.; Novartis Pharmaceuticals Corporation; Novo Nordisk; Sanofi

El Dr. Meier no pretende abordar el tema de los usos **no oficiales** de los fármacos, ni tampoco el de los dispositivos mecánicos y biológicos o diagnósticos *aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

Y

El Dr. Meier sí desea abordar el tema de los fármacos **en investigación**, los dispositivos mecánicos y biológicos o diagnósticos *no aprobados* por la Agencia Europea de Medicamentos.

INTRODUCCIÓN

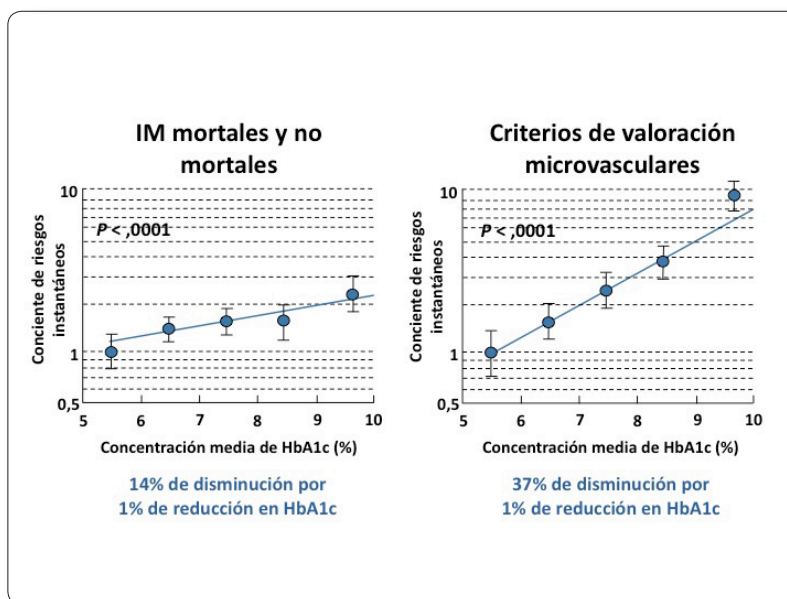
La diabetes mellitus sigue siendo una epidemia mundial importante en el siglo XXI, fomentada por el crecimiento y envejecimiento poblacional. El número de adultos diabéticos ha llegado incluso a más que duplicarse en las últimas tres décadas: ha pasado de 153 millones en 1980 a 347 millones en 2008^[1], y la diabetes mellitus de tipo 2 (DM2) representa el 85% de los casos. La enfermedad vascular sigue siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas con diabetes. La complicación microvascular de la retinopatía diabética, por ejemplo, afecta a alrededor del 75% de las personas que han padecido diabetes de tipo 2 durante más de 20 años.^[2] Las complicaciones macrovasculares, principalmente la enfermedad cardiovascular (CV) y los accidentes cerebrovasculares, resultan mortales para el 50% de las personas con diabetes.^[3] Se ha convertido en un objetivo primordial la investigación de la diabetes, el desarrollo de fármacos y el tratamiento clínico para retrasar y prevenir las complicaciones vasculares, fundamentalmente mediante el control de la glucemia y la intervención en otros factores de riesgo CV.

El desarrollo y la introducción de tratamientos con incretinas en la década de los 2000 coincidió con un período de descubrimiento de los límites de los antihiper glucémicos tradicionales y de los protocolos en la prevención de la enfermedad vascular. Los fármacos anteriores prevenían la microangiopatía y parecían reducir los episodios CV en pacientes con DM2 si se utilizaban de forma intensiva, pero no sin ciertas contrapartidas en cuanto al riesgo de hipoglucemia y el aumento de peso.^[4-7] Los tratamientos con incretinas, en particular con agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (AR GLP-1), llaman la atención por su relación directa con el bajo riesgo de hipoglucemia y la pérdida de peso, controlando al mismo tiempo de forma efectiva la glucosa en sangre. Según datos clínicos, que no son muy numerosos, los AR GLP-1 también reducen los factores de riesgo.^[8] Se están llevando a cabo una gran cantidad de ensayos clínicos para aclarar la posible prevención de enfermedades CV y la eficacia de los tratamientos que se basan en incretinas para pacientes con DM2. Mientras tanto, la posición de estos medicamentos está avanzando rápidamente en los enfoques modernos de tratamiento, que fomentan el tratamiento personalizado e individual y un renovado énfasis en el control integral de los factores de riesgo CV.^[9]

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD VASCULAR EN PACIENTES CON DM2

Pueden darse complicaciones vasculares en la DM2 tanto en los pequeños vasos sanguíneos como en las arterias. Según la gran mayoría de informes, la enfermedad microvascular aparece con más frecuencia que la enfermedad macrovascular. El estudio multinacional A1chieve, que realizó un seguimiento de más de 66.000 pacientes con DM2 desde el comienzo de su tratamiento con insulina, descubrió en su valoración inicial que el 53,5% presentaba complicaciones microvasculares y el 27,2% complicaciones macrovasculares.^[10] En un estudio clínico de diabetes con población procedente de Malasia, el 78% de los pacientes presentaron complicaciones microvasculares únicamente, mientras que el 17,5% desarrollaron tanto microangiopatía como macroangiopatía.^[11] Por el contrario, en un estudio de pacientes ambulatorios con diabetes de más edad (edad media 63 años) en China registraron tasas casi idénticas para la enfermedad microvascular (34,7%) y la enfermedad macrovascular (33,4%).^[12] El Estudio prospectivo sobre la diabetes del Reino Unido (UKPDS), con una población internacional de pacientes con DM2 de reciente diagnóstico, mostró que el riesgo de ambos tipos de angiopatía están correlacionados con el aumento de los niveles de hiperglucemia, y que el riesgo de padecer una enfermedad microvascular aumenta a un ritmo más rápido que el riesgo de enfermedad macrovascular (Figura 1).^[13-14] La razón es que la vulnerabilidad de los sistemas de órganos a los daños que causa la diabetes puede variar.

Figura 1. Criterios de valoración del riesgo cardiovascular (IM mortal y no mortal) y microvascular, UKPDS.



HbA1c = hemoglobina glucosilada; IM = infarto de miocardio; UKPDS = Estudio prospectivo sobre la diabetes del Reino Unido.

Cocientes de riesgo como la estimación de la asociación entre las categorías de HbA1c y los criterios de valoración. El valor *P* refleja la contribución de la glucosa al modelo multivariante. Datos ajustados por edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular en el momento del diagnóstico de la diabetes tipo 2.

Adaptado de Stratton IM, et al.^[13]

La enfermedad microvascular se refiere principalmente a la nefropatía, retinopatía y neuropatía, una tríada que posiciona a la diabetes como la causa principal de insuficiencia renal, de nuevos casos de ceguera y de amputación no traumática de miembros inferiores. En Estados Unidos, la nefropatía representa un 44% de todos los nuevos casos de insuficiencia renal; en 2008, alrededor de 200.000 personas vivían con diálisis crónica o se habían sometido a un trasplante renal a causa de una enfermedad renal terminal relacionada con la diabetes.^[15] La nefropatía manifiesta es a menudo precedida por microalbuminuria, lo cual es evidente en aproximadamente el 7% de los pacientes con DM2 en el momento del diagnóstico y 10 años después en el 25% de los pacientes.^[16] La prevalencia de la retinopatía diabética en la población total de pacientes con DM2 es de aproximadamente un 35%.^[17] Del 60% al 70% de los diabéticos padecen neuropatías (de leves a severas) que pueden manifestarse con una ausencia de sensibilidad en las extremidades inferiores, dolor, disfunción eréctil y otras enfermedades nerviosas.^[15] En algunas poblaciones, el riesgo permanente de una o más amputaciones de las extremidades inferiores puede alcanzar el 15%.^[18]

Las complicaciones macrovasculares son trastornos CV, principalmente infarto de miocardio (IM), accidente cerebrovascular isquémico y una función cardíaca deteriorada.^[18] Además de estas afecciones directamente relacionadas con la aterosclerosis, las complicaciones CV incluyen un aumento de la agregabilidad plaquetaria y la alteración de la fibrinólisis, que aumentan aún más el riesgo de padecer enfermedades cardíacas^[19], así como de miocardiopatía diabética, que dan como resultado la disfunción diastólica e insuficiencia cardíaca.^[18] A pesar de que se pueden desarrollar más lentamente que la enfermedad microvascular, las complicaciones CV son más letales: la mortalidad por enfermedad cardíaca puede ser de un porcentaje tan alto como el 68% entre los pacientes diabéticos mayores de 65 años.^[15] Como en el caso de las complicaciones microvasculares,^[20] las complicaciones cardiovasculares con frecuencia se producen cuando la diabetes coexiste con múltiples factores de riesgo metabólico: obesidad, hipertensión, dislipidemia y otros trastornos que conforman el síndrome metabólico.^[19] Sin embargo, la DM2 es un factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y de muerte. En un metaanálisis realizado por la Colaboración para factores de riesgo emergentes,^[21] se observó que la diabetes aumentaba 2 veces más el riesgo de enfermedad coronaria, derrame cerebral y muerte, independientemente de otros marcadores de riesgo cardiometabólico.

TRATAMIENTOS DE LA HIPERGLUCEMIA Y LA ENFERMEDAD VASCULAR

El curso lógico de la investigación y práctica médica de la diabetes ha sido explotar la fuerte relación entre las complicaciones vasculares y el nivel de glucemia con fines de prevención. Adoptar una estrategia temprana e intensiva de control glucémico ha resultado ser un éxito rotundo para combatir la enfermedad microvascular. En pacientes con diabetes de tipo 1, el Ensayo de control y complicaciones de la diabetes (DCCT) demostró que el tratamiento intensivo con insulina (consiguiendo una concentración media de hemoglobina glucosilada [HbA1c] del 7%) reducía el riesgo de retinopatía, nefropatía y neuropatía entre un 35% y un 76% frente al tratamiento (alimentario) convencional (HbA1c media: 9%).^[22] Además, según los resultados del seguimiento del DCCT (el estudio Epidemiología de la diabetes y las complicaciones de las intervenciones [EDIC]), estas ventajas del tratamiento intensivo fueron duraderas, persistiendo durante 10 años o más después del ensayo, incluso si no se mantuvo el control intensivo y la hiperglucemia aumentó.^[22-24] Se diseñó un patrón favorable similar para los pacientes con DM2 en el UKPDS: el control intensivo y temprano (HbA1c del 7%) disminuyó el riesgo de complicaciones microvasculares un 37% por 1% de reducción de la HbA1c^[13]; se siguieron registrando mejoras a lo largo del tiempo a pesar de un control intensivo menor.^[25]

Este «efecto legado» tan importante para el control temprano e intensivo de la glucemia también surgió con el tiempo para las complicaciones macrovasculares. En el DCCT, lo que comenzó como una ligera tendencia de reducción del riesgo CV en el tratamiento intensivo se convirtió en una reducción significativa del 57% ($P = .02$) en la década posterior al ensayo.^[26] En el UKPDS, solo un subconjunto de pacientes obesos tratados de forma intensiva con metformina había experimentado reducciones significativas en los criterios de valoración CV durante el estudio inicial.^[27] Sin embargo, durante un seguimiento de 10 años, en todos los grupos asignados inicialmente al tratamiento intensivo se redujeron significativamente los riesgos CV: los pacientes tratados con metformina presentaron una reducción del 33% del infarto de miocardio y una reducción del 27% de la mortalidad fuera cual fuera la causa, mientras que la sulfonilurea (SU) o los pacientes tratados con insulina redujeron en un 15% y un 13% dichos criterios de valoración, respectivamente. Estos cambios fueron significativos y se produjeron a pesar del aumento hiperglucémico en el grupo intensivo único.^[25]

Ensayos principales: ACCORD, ADVANCE y VADT

Una serie posterior de ensayos de tratamiento con pacientes con DM2 de alto riesgo tuvo resultados inesperados y decepcionantes en cuanto al control intensivo de la glucosa. Los estudios Acción para controlar el riesgo cardiovascular en diabéticos (ACCORD),^[5] Acción en la diabetes y la enfermedad vascular: evaluación controlada de Preterax y Diamicon MR (ADVANCE)^[6] y Estudio sobre la diabetes realizado en veteranos (VADT)^[7] incluyeron pacientes que padecían diabetes desde hacía tiempo (de 8 a 12 años de media) o bien con una enfermedad CV conocida u otros factores de riesgo. Los objetivos del tratamiento intensivo que se fijaron fueron de <6% en el estudio ACCORD, <6,5% en el ADVANCE y una reducción absoluta del 1,5% de la HbA1c en el VADT. Los fármacos tradicionales, incluyendo la metformina, las SU, las tiazolidinedionas (TZD), la acarbosa y la insulina, fueron los principales antidiabéticos utilizados para cumplir esas metas y los objetivos glucémicos menos radicales de los grupos de comparación.

Los resultados microvasculares fueron diversos: el VADT no observó mejoras con el tratamiento intensivo frente al estándar, mientras que el ADVANCE mostró una reducción del 21% de la nefropatía, pero sin ningún resultado significativo sobre la retinopatía. En el ACCORD el tratamiento intensivo retrasó el inicio de la albuminuria y algunos valores de complicaciones oculares y de neuropatía.^[28] Sin embargo, ninguno de estos estudios reflejó mejoras en los episodios CV o una disminución de la mortalidad. De hecho, el estudio ACCORD se interrumpió de forma prematura debido a un aumento de las muertes en los pacientes asignados al tratamiento intensivo. La mayoría de esta tasa de mortalidad excesiva se atribuyó a causas CV, en particular al IM, a la insuficiencia cardíaca y a la «presunta» enfermedad CV.^[5]

Se han tenido en cuenta numerosos mecanismos relacionados con las características del paciente, de la enfermedad y del tratamiento para explicar los resultados vasculares de estos ensayos recientes (Tabla 1).^[29-31] En conjunto, en estos ensayos los episodios hipoglucémicos graves fueron 2,5 veces más comunes al aplicar un tratamiento intensivo en lugar de un tratamiento estándar, asociándose con resultados adversos CV y un aumento de la mortalidad en ambos grupos del estudio.^[32,33] Es posible que los fármacos del estudio, en especial cuando se utilizan en combinaciones complejas con múltiples fármacos, contribuyeran a episodios hipoglucémicos o ciertas interacciones farmacológicas.^[29] Es posible que también hayan contribuido al aumento excesivo de peso observado en los grupos tratados de forma intensiva.^[31]

Tabla 1. Causas de los resultados negativos de los ensayos más importantes para el tratamiento de la DM2: hipótesis.

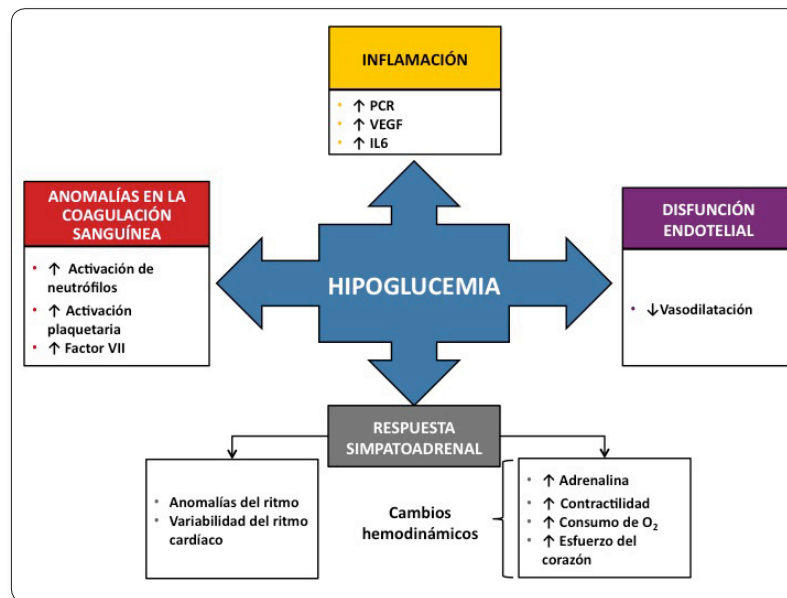
• El control glucémico no modifica de forma directa el riesgo CV
• El control glucémico modifica el riesgo CV, pero esto se ve ensombrecido por los diseños de los estudios y los fármacos utilizados
• Los antihiper glucémicos utilizados (metformina, SU, TZD, insulina) provocan efectos adversos indeseables: hipoglucemia, aumento de peso, retención de líquidos
• Los antihiper glucémicos utilizados no modifican el riesgo CV
• Se utilizaron fármacos inadecuados para los pacientes equivocados
• El control concomitante de otros factores de riesgo CV (presión arterial, lípidos) disminuyó el efecto del control glucémico
• Estos estudios se desarrollaron de forma inadecuada a la hora de desvelar las diferencias entre los grupos de tratamiento
• La hiperglucemia se corrigió rápidamente
• Se escogieron los objetivos glucémicos de forma incorrecta
• La intervención se produjo demasiado tarde a lo largo del transcurso de la DM2
• Las pautas terapéuticas complejas de varios fármacos provocaron interacciones farmacológicas

CV = cardiovascular; SU = sulfonilureas; DM2 = diabetes mellitus tipo 2; TZD = tiazolidinedionas
 Datos recogidos de Giorgino F, et al.^[29]; Kishore P, et al.^[30]; Addison D, et al.^[31]

TRATAMIENTO DE HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES CON DM2

En respuesta a los resultados de ACCORD, ADVANCE y VADT, se han realizado varios cambios necesarios en los conceptos y prácticas del tratamiento de la DM2. Un examen más detallado de la hipoglucemia ha dejado aún más clara la amenaza que supone esta complicación y ha descubierto posibles mecanismos por los cuales provoca daños, tales como la inflamación, el aumento de la activación de las plaquetas y neutrófilos, la disfunción endotelial y el aumento de la secreción de adrenalina (Figura 2).^[34,35] Estas acciones pueden aumentar el riesgo CV de forma aguda por disminución del flujo sanguíneo cardíaco y alteraciones eléctricas, y provocar arritmias, sobrecarga cardíaca e insuficiencia cardíaca: desde el punto de vista crónico, mediante la aceleración de la aterosclerosis y el empeoramiento de la isquemia cerebrovascular. No está claro si la hipoglucemia contribuyó a los resultados adversos en los ensayos principales. Sin embargo, la posibilidad subyace en gran parte del cambio de paradigma hacia el establecimiento de objetivos individualizados, opciones de tratamiento y gestión de los pacientes con DM2.

Figura 2. Cómo influye la hipoglucemia en el riesgo cardiovascular.



PCR = proteína C reactiva; IL6 = interleucina 6; VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular.

Entre los episodios desencadenados por la hipoglucemia podemos encontrar la inflamación por la liberación de la PCR, IL6 y VEGF; determinadas alteraciones en la coagulación debido a plaquetas, neutrófilos y a la activación del factor VII; disfunción endotelial; y alteraciones hemodinámicas y del ritmo cardíaco debidas al aumento de la respuesta simpatoadrenal durante la hipoglucemia.

Adaptado de DeSouza CV, et al.^[34]

Cambios en el paradigma de tratamiento

Este cambio se ha considerado como un movimiento «que va más allá del control glucémico» en lo referente a las prácticas de tratamiento de la DM2.^[31,36] Desde el punto de vista clínico, el cambio adopta un enfoque de «paciente integral»: personalizado por paciente, con establecimiento de metas que tienen en cuenta la edad del paciente, las comorbilidades, el riesgo hipoglucémico, las preferencias y las tolerancias, así como una actitud más radical hacia la hipertensión, la dislipemia, la alteración plaquetaria, la obesidad y el sobrepeso, y otros factores de riesgo CV conocidos.^[9,37] En cualquier caso, es evidente que el enfoque y la gestión integral de los factores de riesgo en la DM2 no son un concepto nuevo. Hace más de una década, por ejemplo, el estudio Steno-2 documentó que la intervención intensiva a largo plazo de la hiperglucemia, la hipertensión, la dislipemia y la microalbuminuria podía conseguir una reducción del 50% tanto en los resultados microvasculares como macrovasculares, incluyendo el IM y el accidente cerebrovascular (ACV).^[38] Sin embargo, son relativamente pocos pacientes los que han podido notar estas mejoras: en Estados Unidos, solo 1 de cada 8 pacientes diabéticos experimentan un control simultáneo de la glucosa en sangre, la tensión arterial (TA) y los niveles de lípidos que puedan prevenir las complicaciones vasculares.^[39]

El enfoque a la hora de seleccionar los fármacos antidiabéticos para la DM2 también ha evolucionado, convirtiéndose en un sistema menos prescriptivo que el de las estrategias algorítmicas pasadas y que se centra no solo en el modo de acción de un fármaco y en el control glucémico previsto, sino en el perfil de riesgo de hipoglucemia y su impacto en los factores de riesgo CV (en particular el peso) y las comorbilidades, como la enfermedad arterial coronaria, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal y la disfunción hepática.^[9,37] En su declaración de intenciones de 2012, la Asociación americana de la diabetes y la Asociación europea para el estudio de la diabetes (ADA/EASD) no expresaron ninguna preferencia por determinados fármacos o regímenes de combinación que pudieran ser adecuados para los planes de tratamiento personalizados, que no fuera secundar la metformina como fármaco de primera línea adecuado en la mayoría de los casos.^[9] En consecuencia, los fármacos tradicionales y los nuevos tratamientos basados en incretinas se consideran posibles fármacos apropiados de segunda línea. Las SU, que actúan como secretagogos de insulina, reducen la glucosa de manera significativa, pero con poca duración en el tiempo. Plantean el riesgo más alto de hipoglucemia grave de entre todos los tratamientos no insulínicos y pueden provocar un aumento de peso.^[37] El uso de TZD se asocia con el aumento de peso, la retención de líquidos y la insuficiencia cardíaca, aunque la pioglitazona se haya asociado con efectos positivos, pero modestos, en los factores de riesgo CV y sus consecuencias.^[29,40] El tratamiento con insulina, aunque de valor incuestionable (si no una necesidad) para el control glucémico en la DM2, se relaciona no obstante con un aumento de peso y un riesgo anual de episodios hipoglucémicos del 7% al 15%.^[37]

Los tratamientos basados en incretinas se desarrollaron para abordar algunas de las deficiencias más importantes de los hiperglucémicos tradicionales. Los AR GLP-1 incluyen exenatida (dos veces al día y de liberación prologada [LP]), liraglutida, lixisenatida y fármacos de estudio en fase tardía como la albiglutida y la dulaglutida. Los efectos adversos más comunes asociados con los AR GLP-1 son los episodios gastrointestinales, con náuseas y vómitos, en especial en las etapas tempranas del tratamiento.^[9] Los AR GLP-1 exenatida LP y liraglutida están contraindicados para pacientes con síndrome de neoplasia endocrina múltiple de tipo 2 o con un historial clínico personal o familiar de carcinoma medular de tiroides. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa tipo 4 (DPP-4) disponibles incluyen la saxagliptina, la sitagliptina, la alogliptina, la linagliptina y la vildagliptina. Los inhibidores de la DPP-4 por lo general se toleran bien. Sigue siendo objeto de investigación la preocupación acerca de un riesgo mayor de pancreatitis con tratamientos basados en incretinas.^[9]

Por su modo de acción, tanto los AR GLP-1 como los inhibidores de la DPP-4 cuentan con un bajo riesgo de hipoglucemia. Los AR GLP-1 fomentan la pérdida de peso y se ha demostrado que reducen la TA y mejoran los niveles de lípidos; pueden ejercer una protección cardíaca mediante estas acciones y por sus efectos directos en el sistema vascular.^[29,37,41] Los inhibidores de la DPP-4, asociados a una ligera reducción de glucosa, se muestran neutrales en cuanto al peso y se asocian a efectos de moderados a mínimos en otros factores de riesgo CV.^[29,37] Se están llevando a cabo estudios a largo plazo tanto como los AR GLP-1 como con los inhibidores de la DPP-4 para estudiar el impacto de estos tratamientos en los episodios CV y en la mortalidad (Tabla 2).^[29,41,42] Mientras tanto, las pruebas nos sugieren múltiples mecanismos por los cuales se podrían conseguir mejoras vasculares clínicas gracias a estos fármacos.

Tabla 2. Estudios de los resultados cardiovasculares con el uso de tratamientos basados en incretinas en pacientes con DM2

Fármaco	Estudio	Dosis	Resultados principales	Pacientes (n)
AR GLP-1*				
Exenatida	EXSCEL	2,0 mg SC qw	Tiempo transcurrido hasta el primer episodio CV confirmado	~ 9.500
Liraglutida	LEADER	1,8 mg SC qd	Tiempo transcurrido hasta el primer IM no mortal, ACV no mortal o muerte CV	~ 8.750
Lixisenatida	ELIXA	20 mcg SC qd	Tiempo transcurrido hasta el primer IM no mortal, ACV no mortal, hospitalización por AI o muerte CV	~ 6.000
Dulaglutida	REWIND	1,5 mg SQ qw	Tiempo transcurrido hasta el primer IM no mortal, ACV no mortal o muerte CV Inhibidores DPP-4	~ 9.600
Inhibidores DPP-4				
Vildagliptina		50 mg bid	La función VI según lo determinado a través de cambios en la fracción de eyección	~ 490
Sitagliptina	TECOS	50-100 mg qd	Tiempo hasta el primer episodio CV (IM no mortal, ACV no mortal u hospitalización por AI)	~ 14.000
Alogliptina	EXAMINE*	6,25-25 mg qd	Tiempo transcurrido hasta el primer MACE (IM no mortal, ACV no mortal o muerte CV)	5.380
Saxagliptina	SAVOR-TIMI 53*	2,5-5 mg qd	Tiempo transcurrido hasta el primer episodio CV (IM no mortal, ACV isquémico no mortal o muerte CV)	16.492
Linagliptina	CAROLINA	5 mg qd	Tiempo transcurrido hasta el primer IM no mortal, ACV no mortal, hospitalización por AI o muerte CV.	~ 6.000

*Completado.

ACV= accidente cerebrovascular; AI= angina inestable; bid = dos veces al día; CAROLINA = Estudio de resultados cardiovasculares de linagliptina versus glimepirida en pacientes con diabetes tipo 2; CV = cardiovascular; DPP-4 = dipeptidil peptidasa tipo 4; ELIXA = Evaluación de los resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 después del síndrome coronario agudo durante el tratamiento con AVE0010 (lixisenatida); EXSCEL = Ensayo clínico sobre la reducción de eventos cardiovasculares con exenatida; GLP-1 = péptido similar al glucagón tipo 1; LEADER = Efecto y acción de la liraglutida en la diabetes: Resultados de la evaluación de los datos cardiovasculares obtenidos - Evaluación a largo plazo; VI = ventricular izquierda; MACE = episodios cardíacos adversos graves; IM = infarto de miocardio; qd = una vez al día; qw = una vez por semana; REWIND = episodios cardiovasculares con una incretina semanal en la diabetes; SAVOR-TIMI 53 = ¿Reduce la saxagliptina el riesgo de sufrir episodios cardiovasculares cuando se utiliza sola o en combinación con otros medicamentos para la diabetes?; SC = subcutánea; DM2 = diabetes mellitus de tipo 2; TECOS = Estudio de resultados cardiovasculares con sitagliptina.

Datos recogidos a partir de Petrie JR^[8] y Ussher JR, et al.^[41]

EFFECTOS CV DE LOS AR GLP-1

Se cree que la potencial mejoría CV de los tratamientos que emplean incretinas en la DM2 se debe, al menos en parte, al control de la glucosa. Sin embargo, los receptores GLP-1 residen en todo el cuerpo, incluyendo el sistema CV, y por lo tanto proporcionan un marco más amplio para ejercer una influencia metabólica importante en la diabetes y en sus complicaciones vasculares.^[41]

Sistema y mecanismos de la incretina

El GLP-1 es una hormona derivada del intestino que desempeña un papel importante, junto con el polipéptido insulínico dependiente de la glucosa (GIP), a la hora de contribuir a la secreción de insulina dependiente de la glucosa después de una comida. Esta respuesta enteral a la glucosa estimula la insulina en un grado mayor que la glucosa administrada por vía intravenosa, un fenómeno conocido como el «efecto incretina», que se calcula que representa del 50% al 70% de la producción de insulina en las comidas.^[41] Algunos datos sugieren que el sistema de incretina no funciona con normalidad en personas con DM2.

^[8] Normalmente, la secreción de GLP-1 (que ocurre en las células-L, principalmente en el intestino delgado distal y el intestino grueso) se mantiene a un nivel inicial bajo durante el ayuno y se eleva entre 2 y 3 veces después de una comida, estimulando la secreción de insulina de las células beta pancreáticas.^[41] El GLP-1 también suprime la secreción de glucagón posprandial de las células alfa pancreáticas. Sin embargo, se han encontrado receptores específicos acoplados a proteína G para GLP-1 en una gran extensión de tejidos más allá del páncreas, como en el tracto gastrointestinal, los miocitos cardíacos, el hígado, el pulmón, los vasos sanguíneos —incluyendo el endotelio de la arteria coronaria—, el riñón, los macrófagos, los nervios periféricos y el sistema nervioso central.^[41-43] El GLP-1 ralentiza el ritmo del vaciado gástrico por su efecto en el nervio vago, por ejemplo. También estimula la saciedad a través de la activación del receptor en el hipotálamo. Se cree que estos efectos pueden conducir a una reducción de la ingesta de alimentos y a una pérdida de peso considerable (aproximadamente unos 3 kg en 6 meses) si se combinan con un tratamiento de AR GLP-1.^[31,42,43]

El GLP-1 y el GIP se degradan rápidamente por la DPP-4. Esta enzima se encuentra en varios tejidos, que también albergan receptores de incretinas: el páncreas, las células endoteliales, los linfocitos, el sistema nervioso central, el riñón y el pulmón.^[31] Debido a la DPP-4, la vida media plasmática del GIP es de 5 a 7 minutos.^[44] El GIP no ralentiza el vaciado gástrico,^[45] y sus efectos insulínicos se reducen en la DM2.^[44] En conjunto, estas características limitan la utilidad del GIP como tratamiento para la diabetes. El GLP-1 tiene una vida media de < 2 minutos.^[44] Aunque la secreción de esta incretina puede llegar a reducirse en la DM2, el GLP-1 exógeno mantiene ciertos efectos que incluyen (pero no están necesariamente limitados a) la secreción de insulina, la eliminación de glucagón y el retraso en el vaciado gástrico.^[44,46,47] Los tratamientos basados en incretinas se desarrollaron con los objetivos de imitar y ampliar los períodos de la actividad de GLP-1 (a través de las propiedades resistentes de la DPP-4), o el aumento de los niveles de GLP-1 endógeno por inhibición de la DPP-4.^[48,49]

Los resultados preclínicos de los efectos CV

Aún no se conocen del todo las acciones fisiológicas del GLP-1 en los sitios receptores, incluyendo el corazón. Sin embargo, los estudios en animales, principalmente en modelos de roedores, han reflejado resultados que confirman las posibles mejoras CV del tratamiento con incretinas. En conjunto, los estudios preclínicos indican que el GLP-1 interactúa con el corazón y los vasos sanguíneos de forma independiente respecto a sus efectos en la glucemia, y que la cardioprotección podría estar ocurriendo a través de una variedad de mecanismos directos e indirectos. Por ejemplo, estudios que han utilizado GLP-1 han implicado al sistema nervioso autónomo como el mediador para reducir la TA,^[42] y han mostrado que la activación del GLP-1 aumenta la secreción de péptido natriurético auricular, importante para la vasodilatación y la reducción de la TA.^[8,42] La infusión de GLP-1 en perros cardiomiopáticos ha mejorado la captación miocárdica de glucosa y la hemodinámica ventricular izquierda,^[50] mientras que la alteración genética de los receptores de GLP-1 en un modelo de ratón ha definido una serie de indicadores claros de insuficiencia cardíaca diastólica, como el aumento de espesor de la pared del ventrículo izquierdo y la presión diastólica final.

^[51] El tratamiento con GLP-1 ha reducido los marcadores de la aterosclerosis y la disfunción endotelial, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI)-1.^[52] Como prueba adicional de la cardioprotección isquémica, el GLP-1 ha reducido la lesión cardíaca por reperusión en un modelo de rata con isquemia de miocardio y ha limitado el tamaño del infarto en modelos porcinos y de ratones con IM.^[31]

Aunque estos y otros hallazgos preclínicos son prometedores, todavía no existen pruebas suficientes de ensayos clínicos para saber si estos pueden implicar o no unas mejoras vasculares significativas para los pacientes con DM2. Sin embargo, los hallazgos clínicos en relación con el GLP-1 y los factores de riesgo CV se han mostrado favorables a la posibilidad de que los AR GLP-1 reduzcan el riesgo CV.

Efectos clínicos en los factores de riesgo CV

Los estudios con AR GLP-1 sugieren que estos tratamientos con incretinas tienen efectos beneficiosos para los factores de riesgo CV, incluyendo —pero no limitados a— el peso corporal, el perfil de lípidos y la TA. Los mecanismos de estos efectos todavía no se conocen completamente, del mismo modo que el hallazgo potencialmente adverso del aumento de la frecuencia cardíaca (FC), que también se ha observado en asociación con el tratamiento con AR GLP-1.^[52]

Peso corporal

Como se ha comentado anteriormente, los antihiper glucémicos tradicionales utilizados en los estudios ACCORD, ADVANCE y VADT pueden haber contribuido a los resultados CV adversos o a contrarrestar los beneficios de un tratamiento intensivo. Además de la hipoglucemia, el aumento de peso atribuido a estos fármacos resulta un mediador con bastante poder para influir en el riesgo y mortalidad CV. En el estudio ACCORD, los pacientes con DM2 en el grupo de tratamiento intensivo ganaron 3,5 kg, frente a 0,4 kg en el grupo de tratamiento estándar; en el VADT, el tratamiento intensivo provocó un aumento de peso de 4 kg.^[5,7] A diferencia de las SU, las TZD y la insulina, que están relacionadas con el aumento de peso, las terapias con incretinas o bien contribuyen a la pérdida de peso (AR GLP-1) o permanecen inocuas en ese campo (inhibidores de la DPP-4), y no se relacionan con la retención de lípidos.^[31]

El tratamiento con el AR GLP-1 (exenatida) ha dado lugar a una pérdida de peso en la fase 2 de 3 estudios clínicos con más de 2000 pacientes. Añadida a los tratamientos de base con metformina, SU o TZD, la exenatida administrada dos veces al día ha reducido el peso corporal de 1,6 a 1,75 kg, aproximadamente. Las pérdidas netas son mayores (alrededor de 2,3 a 2,5 kg) cuando el fármaco de comparación es la insulina. El uso de exenatida LP en los estudios Utilización de tratamiento de la diabetes: los estudios de investigación sobre los cambios en A1c, el peso y otros factores a través de la intervención de la exenatida una vez por semana (DURATION) se ha relacionado con pérdidas de peso de entre 2 y 4 kg de media.^[53-55] La disminución del peso atribuido a la exenatida también resultó ser duradera: el uso continuado de este fármaco durante una media de 2,4 años se acompañó de una pérdida de peso de 7 kg.^[56] El uso del AR GLP-1 liraglutida en los estudios sobre el Efecto y acción del liraglutida sobre la diabetes (LEAD) mostraron pérdidas de peso medias de hasta 3,2 kg.^[8] Hasta un cuarto de los pacientes tratados con liraglutida perdieron más del 5,5% de su peso corporal a lo largo de 26 semanas,^[57] con una disminución aún más acusada en aquellos pacientes que padecían obesidad grave.^[54] Al AR GLP-1 lixisenatida se le ha atribuido una pérdida media de peso de hasta 3,0 kg.^[8] Tal como se señaló anteriormente, el retraso en el vaciado gástrico y una mayor saciedad parecen ser factores que desempeñan un importante papel en la pérdida de peso relacionada con los GLP-1; no obstante, aún se desconocen los mecanismos precisos por los que se produce dicha pérdida de peso.

Perfil lipídico

Los triglicéridos (TG) elevados en ayunas y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL), así como la reducción del colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL), se consideran factores de riesgo de enfermedad CV. El tratamiento intensivo de la dislipemia en pacientes con DM2 se considera esencial para la prevención y gestión de complicaciones CV. En el estudio ACCORD, el promedio de colesterol LDL fue de <90 mg/dl para los pacientes tanto del grupo de tratamiento intensivo como del estándar, y debido a que el 88% de los participantes recibió un tratamiento con estatinas, el impacto del control de lípidos, especialmente en su relación con el control glucémico, no pudo evaluarse.^[5,31] Sin embargo, un estudio ACCORD posterior señaló que el control intensivo de los lípidos no reducía el riesgo CV.^[58]

La reducción de concentraciones de TG y de ácidos grasos libres se observaron por primera vez en infusiones con GLP-1 nativo.

^[59] La administración de exenatida LP y liraglutida una vez al día se asocia con una disminución de más de un 20% de los niveles de TG.^[60] Los TG posprandiales, en particular, parecen reducirse de forma notable con el tratamiento con GLP-1.^[61] Los cambios

en otros niveles de lípidos han sido poco relevantes por lo general, aunque a veces sí han resultado significativos. Por ejemplo, un subconjunto de pacientes en estudios controlados con placebo y exenatida dos veces al día (además del tratamiento de base con metformina, SU o ambos) se observó una disminución del 5% del colesterol total, un 6% de reducción del colesterol LDL y un incremento del 24% del colesterol HDL durante 3,5 años, siendo todos ellos cambios realmente significativos ($P < .0007$).^[62]

Un metaanálisis de los estudios LEAD mostró que la liraglutida reducía considerablemente el colesterol total y el LDL, los ácidos grasos libres y los TG en comparación con la valoración inicial ($P < .01$, todos los cambios).^[63] En comparación con las TZD, la insulina o el placebo, la liraglutida se asoció con reducciones significativamente mayores en el colesterol total.

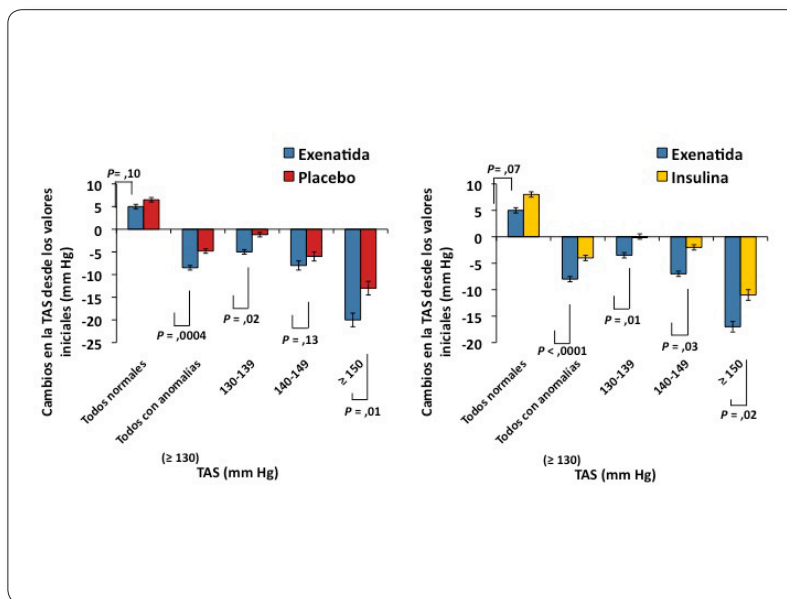
Como ocurre con los efectos en la glucosa en sangre y la TA, los efectos potenciales de los AR GLP-1 en triglicéridos y otros valores lipídicos pueden estar relacionados con una pérdida de peso simultánea. No obstante, unos niveles de pérdida de peso (3-5 kg) similares observados en los pacientes tratados con AR GLP-1 no siempre se han visto acompañados de cambios significativos en el perfil lipídico en ayunas.^[62] Los efectos en la glucosa en la sangre, las hormonas pancreáticas y la motilidad intestinal también puede contribuir a cambios en los lípidos, y es posible que el tratamiento con incretinas ejerza influencia directa sobre el metabolismo lipídico intestinal, en particular inhibiendo la producción de lipoproteínas ricas en TG.^[64]

TA

La hipertensión es otra comorbilidad frecuente y grave de la DM2 y contribuye a la enfermedad CV. El control de la TA ha demostrado ser notablemente beneficioso. Un estudio UKPDS de pacientes con DM2 e hipertensión observó que el tratamiento intensivo frente a uno menos intensivo de la TA conducía a reducciones significativas en los criterios de valoración relacionados con la diabetes, incluyendo muerte, ACV y enfermedad microvascular.^[65] Algunos de los efectos, incluida la reducción de una posible enfermedad microvascular, superó lo que el control de la glucosa fue capaz de lograr en el UKPDS. Un estudio de control de TA incluido en ACCORD observó que el control estricto de la TA no reducía el riesgo CV mortal o no mortal, de IM o de ACV, aunque sí que reducía significativamente la tasa anual de ACV.^[66]

Hasta el momento actual, todo parece indicar que los tratamientos con incretinas tienen efectos positivos en la TA, principalmente en el control de la TA sistólica (TAS). Un metaanálisis de 31 ensayos de exenatida y liraglutida mostró una reducción sistólica de 1,79 mm Hg y 2,39 mm Hg con estos AR GLP-1 en comparación con el placebo y el comparador activo, respectivamente.^[67] La reducción de la TA diastólica fue menor y no fue significativa desde un punto de vista estadístico. En los datos recogidos de más de 2000 pacientes de 6 ensayos con exenatida, el fármaco se asoció con una reducción significativamente mayor de la TAS que con el placebo (reducción media con exenatida de 2,8 mm Hg, $P = ,0002$) o la insulina (reducción media con exenatida de 3,7 mm Hg, $P < ,0001$) durante más de 6 meses.^[60,68] Los pacientes con una situación inicial de TAS ≥ 150 mm Hg experimentaron efectos antihipertensivos significativamente mayores que con los tratamientos activos o inactivos, mientras que aquellos con TA inicial normal no sufrieron una disminución (Figura 3).^[60,68] Un metaanálisis de estudios con exenatida dos veces al día y liraglutida observó que estos AR GLP reducían la TAS y la tensión arterial diastólica en relación con el placebo, la insulina o los antihiper glucemiantes orales.^[69] A la liraglutida también se le atribuyó una reducción de la TAS de hasta 6,7 mm Hg en los estudios LEAD.^[8]

Figura 3. Cambios en la TAS durante 6 meses en pacientes con DM2 tratados con exenatida.



TAS = tensión arterial sistólica; DM2 = diabetes mellitus tipo 2

Los cambios más importantes de la TAS se dieron en los valores más altos de TAS al inicio. Los cambios en la TAS se consideraron escasamente correlacionados con la pérdida de peso.

Adaptado de Okerson T, et al.^[60]

Cabe señalar que los cambios observados en la TA que están relacionados con el tratamiento con AR GLP-1 tienen una escasa correlación con la pérdida de peso corporal.^[60,68] De hecho, la reducción de la TAS en los estudios LEAD ocurrió rápidamente, antes de experimentar algún tipo de pérdida importante de peso.^[8,31] Por otra parte, la reducción de la TAS parece que ocurre de forma independiente respecto al tratamiento antihipertensivo.^[8] Sin embargo, aún no se tienen demasiados datos sobre la influencia de la pérdida de peso respecto a otros mecanismos de reducción en la TA. Entre otros posibles mecanismos relacionados con el GLP-1 se pueden incluir el aumento de la natriuresis y de la vasodilatación.^[8,31]

FC y repolarización cardíaca

Si bien su perfil general es ser reductor de los factores de riesgo CV, el tratamiento basado en incretinas también se ha asociado con aumentos en la FC, un efecto que plantea un potencial aumento del riesgo CV. Los aumentos de hasta 4 latidos por minuto (lpm) pueden ser importantes para la insuficiencia cardíaca y la mortalidad CV,^[70] dándole una gran importancia a la evaluación de la FC en el tratamiento de la DM2 en general, así como la selección del antihiper glucémico. En un metaanálisis de 22 estudios clínicos con exenatida y liraglutida, el tratamiento RA GLP-1 provocó un aumento medio de la FC de 1,86 lpm en comparación con el placebo y de 1,9 lpm en comparación con los controles activos.^[67] Existían diferencias entre las formulaciones de AR GLP-1 incluidas en el metaanálisis: la liraglutida se asoció con un aumento de la FC de 2,71 lpm frente al placebo y de 2,49 lpm frente al control activo; la exenatida LP (utilizada en un menor número de estudios) condujo a un aumento de 2,14 lpm frente al control activo, y la exenatida administrada dos veces al día provocó un aumento de 0,88 lpm frente al placebo y de 0,82 lpm respecto al control activo. Los datos recogidos de las series de estudios LEAD, incluidos en un metaanálisis, mostraron que los cambios en la FC con liraglutida no estaban relacionados directamente con la FC inicial, a pesar de que algunos pacientes con los valores de FC de inicio más bajos experimentaran un gran incremento en dicha FC.^[67] En el estudio DURATION, la FC aumentó de media unos 4 lpm desde los valores iniciales en pacientes que estaban siendo tratados con exenatida (en comparación con la insulina, con la que no se experimentaron cambios).^[55]

La importancia clínica de los cambios atribuidos a los AR GLP-1 en la FC se desconoce, pero es un tema de investigación que ya se está abordando en ensayos clínicos en curso. Tampoco se conocen los mecanismos de los cambios de la FC. Las influencias autonómicas pueden verse involucradas: por ejemplo, los estudios en ratones conllevan una reducción del flujo de salida parasimpático hacia las neuronas vagales cardíacas que se atribuye a la incretina.^[54] También es posible que los cambios se produzcan como respuesta a la reducción de la TAS,^[8] o que los propios mecanismos vinculados a una reducción de la TAS, como el aumento de la natriuresis o una mejoría en la función endotelial, desempeñen un importante papel en los cambios en la FC.^[54]

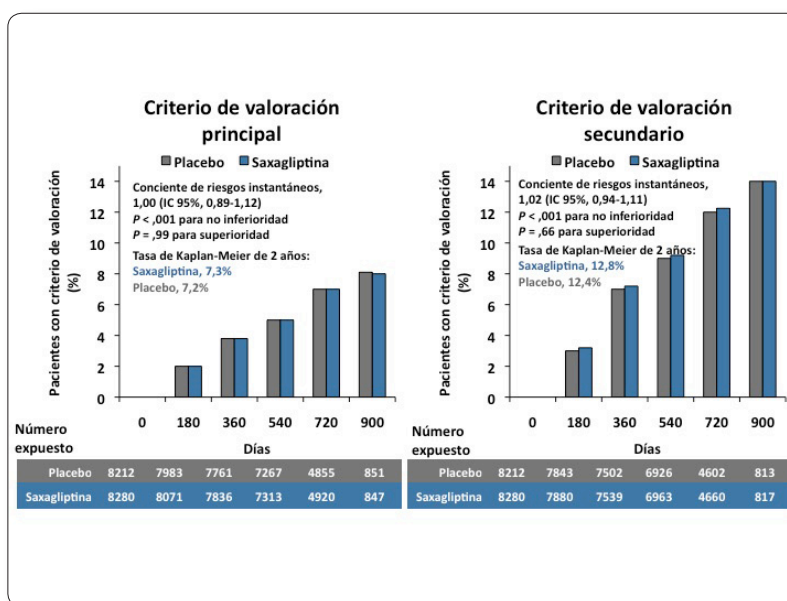
La prolongación del intervalo QT en la repolarización cardíaca es un factor de riesgo de arritmias ventriculares malignas, principalmente de *torsades de pointes* (taquicardia ventricular helicoidal). Estas arritmias suelen ser provocadas por fármacos, por lo que la consideración del intervalo QT es un aspecto importante que hay que tener en cuenta a la hora de desarrollar fármacos. Los efectos de los tratamientos basados en incretinas se han estudiado en voluntarios sanos y con diferentes formas de administración del fármaco. La liraglutida no se ha asociado con un intervalo QT prolongado de manera significativa. La concentración de exenatida en plasma se correlacionó positivamente con el intervalo QTc (FC corregida) en un estudio, pero otras investigaciones posteriores con dosis más altas del fármaco no han observado ninguna prolongación.^[8,54]

Influencia en los episodios CV

Más de 90.000 pacientes con DM2, casi todos con una enfermedad CV conocida o con un alto riesgo CV, participan en los ensayos clínicos a largo plazo que investigan la prevención CV y la eficacia de los tratamientos con incretinas (ver Tabla 2).^[8,42] La mayoría de los ensayos están incompletos, aunque algunos, como veremos a continuación, han publicado recientemente algunos resultados. Sin embargo, con anterioridad a estas investigaciones, algunas revisiones sistemáticas de los datos de estudios clínicos de programas de desarrollo de incretinas habían señalado que no existía un aumento del riesgo CV con el tratamiento con AR GLP-1.^[71] La administración de exenatida dos veces al día no incrementó el porcentaje de episodios CV adversos graves (MACE) en comparación con el placebo o la insulina en pacientes con DM2 con enfermedad microvascular o macrovascular.^[72] Basándonos en los mismos valores iniciales, un análisis de estudios clínicos tempranos con liraglutida reflejó una tasa de MACE de < 1,0% atribuida a este fármaco, que era similar o inferior a las tasas de MACE atribuidas al placebo, la insulina y los antihiper glucémicos orales en calidad de comparadores.^[73]

Los resultados de los ensayos a gran escala de los datos CV obtenidos comenzaron a aparecer en 2013, con los informes del Estudio de resultados cardiovasculares con alogliptina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y síndrome coronario agudo (EXAMINE)^[74] y los estudios de Evaluación de saxagliptina a partir de los resultados vasculares registrados en pacientes con diabetes mellitus SAVOR-TIMI 53^[75]. Aunque eran estudios sobre los inhibidores de la DPP-4, los resultados pueden ser relevantes para AR GLP-1 si se tiene en cuenta su mecanismo de base común. El estudio EXAMINE evaluó los resultados sobre 5380 pacientes con DM2 cuyo tratamiento se inició dentro de los 3 primeros meses tras su hospitalización por IM o angina inestable. El uso de la DPP-4 alogliptina durante un plazo medio de 18 meses no aumentó el riesgo de otro ACV mortal o no mortal, pero tampoco redujo este riesgo (que era alto, de entre el 11% y el 12% en ambos grupos del estudio).^[74] El ensayo SAVOR-TIMI 53 informó de los resultados sobre 16.492 pacientes con DM2 que ya padecían una enfermedad CV o que presentaban múltiples factores de riesgo y que recibieron el inhibidor de la DPP-4 saxagliptina durante un período medio de 2,1 años. El tratamiento con fármacos mejoró considerablemente el control de la glucosa y redujo el avance de la microalbuminuria. Sin embargo, no reduce ni aumenta el criterio primario de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o ACV isquémico (Figura 4).^[75] Por otra parte, surgieron diferencias significativas en la tasa de hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca, que fue mayor con el tratamiento de saxagliptina que con placebo (3,5% frente al 2,8%, respectivamente, $P = ,007$); la tasa de episodios de hipoglucemia también es mayor con saxagliptina (15,3% vs 13,4%, $P < ,001$).^[75] Este indicador de insuficiencia cardíaca requiere un estudio más profundo para hallar explicaciones biológicas y clínicas plausibles que expliquen su aparición.

Figura 4. Criterios de valoración CV primarios y secundarios de la Evaluación de saxagliptina de resultados vasculares registrados en pacientes con diabetes mellitus en el ensayo (SAVOR)-TIMI 53.



IC = intervalo de confianza; CV = cardiovascular

Criterio de valoración principal = compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico. Criterio de valoración secundario = compuesto de muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular isquémico y hospitalización por episodio CV grave.

Adaptado de Scirica BM, et al.^[75]

EFFECTOS VASCULARES DE LOS INHIBIDORES DE LA DPP-4

Como se mencionó anteriormente, las hormonas incretinas se degradan rápidamente por la DPP-4, una enzima potente y ubicua. La DPP-4 está presente en la mucosa del intestino, adyacente a las células L que producen GLP-1, y degrada el 50% del GLP-1 antes de que la hormona haya abandonado la mucosa.^[76] La inhibición de la DPP-4 duplica aproximadamente el nivel activo del GLP-1 en la circulación periférica.^[71] En su uso como tratamiento, tanto los AR GLP-1 como los inhibidores de la DPP-4 se han relacionado directamente con un bajo riesgo de hipoglucemia debido a su comportamiento dependiente de la glucosa. Ambas clases de fármacos también han demostrado su valor como antihiper glucémicos y se consideran como una opción más que apropiada para su uso con metformina o en los tratamientos que combinan tres fármacos para los pacientes con DM2.^[9] No obstante, también hay diferencias entre las clases desde un punto de vista clínico y farmacológico, que pueden comportar cierta importancia en cuanto a sus efectos sobre el riesgo vascular.

El impacto de los inhibidores DPP-4 en los niveles de estimulación de la insulina y de la HbA1c se considera modesto^[9,71]; la mayoría de la reducción de la HbA1c por el tratamiento se ha atribuido a la inhibición prolongada de la secreción de glucagón.^[71,76] Estos fármacos también resultan neutros en cuanto al aumento o la disminución de peso. Sus efectos en la TA y los lípidos en ayunas han sido pequeños, pero favorables.^[41,76] Parecen tener poco efecto sobre el vaciado gástrico.^[71,76] Es posible que las concentraciones de GLP-1 que se obtienen con los inhibidores de la DPP-4 sean demasiado bajas para influir en la función gástrica y otras funciones centrales, pero que resulten suficientes para influir en las secreciones pancreáticas.^[71]

El patrón único de los efectos inhibidores de la DPP-4 también podría explicarse por la afinidad de la enzima con otros sustratos, además de las hormonas incretinas. El DPP-4, que se encuentra en el cuerpo —en lugares como el riñón, los intestinos, el hígado, el endotelio microvascular y el plasma—, escinde múltiples péptidos como el péptido natriurético cerebral (PNC), el polipéptido intestinal vasoactivo, el neuropéptido Y y el péptido YY.^[41,76] Algunos de estos sustratos ejercen su efecto sobre el intestino y la saciedad, o una acción directa sobre el corazón y los vasos sanguíneos. Por ejemplo: el PNC ayuda a regular el tono vascular y la homeostasis de fluidos corporales; el péptido YY —un péptido intestinal— ralentiza el vaciado gástrico y reduce la ingesta de alimentos. La inhibición de la DPP-4 podría significar la pérdida de estos efectos mientras que la enzima aumenta el nivel de las incretinas. Como alternativa, el aumento de la vida media de otros sustratos podría contribuir al potencial terapéutico de los inhibidores de la DPP-4.^[41,42,71,76]

La importancia clínica de la inhibición de la DPP-4 en los resultados vasculares aún se desconoce. Los escasos datos disponibles hasta la fecha indican que este tratamiento no presenta mayor riesgo CV y que puede proporcionar una mejoría cardiovascular,^[71] aunque, como se señaló, el reciente SAVOR-TIMI 53 es el primer estudio importante que informa sobre un posible indicio de insuficiencia cardíaca. A medida que los ensayos sobre resultados CV continúan realizando nuevos hallazgos, la relación entre los inhibidores de la DPP-4 y las complicaciones vasculares de la DM2 irán sugiriendo las mejores maneras de avanzar en las investigaciones.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

A pesar de la urgencia determinada por la prevalencia y el alcance clínico de la DM2, aún quedan muchos descubrimientos por realizar para reducir de forma eficaz y segura las complicaciones vasculares. Antes y a partir de la introducción de los tratamientos basados en incretinas, la base de ensayos clínicos ha ido orientado su apoyo cada vez más hacia varios conceptos clave: el tratamiento temprano de la hiperglucemia reduce más el riesgo vascular; las complicaciones microvasculares y macrovasculares difieren en epidemiología y evitabilidad; los efectos de los tratamientos antihiper glucémicos tradicionales, especialmente en los tratamientos intensivos, pueden desembocar en graves consecuencias para el riesgo cardiovascular; por último, la individualización o personalización resulta un enfoque racional para conseguir un control seguro y eficaz de la DM2. Tal vez el nuevo concepto más importante es que existen otros mecanismos distintos para la reducción de la glucosa que pueden beneficiar o empeorar el riesgo CV, lo que en la práctica influye a la hora de escoger un tratamiento, según los factores de riesgo y comorbilidades y en el reconocimiento de que el paciente recibe cuidados «de manera integral». Es posible que el tratamiento con AR GLP-1 pueda contribuir a una mejoría fisiológica vascular en un cierto número de pacientes con DM2. Otros estudios adicionales determinarán si se pueden ofrecer nuevos métodos para reducir los resultados CV.

References

1. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, et al; Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011;378(9785):31-40.
2. World Health Organization (WHO). Prevention of Blindness from Diabetes Mellitus. 2006. Available at: <http://www.who.int/blindnessPrevention%20of%20Blindness%20from%20Diabetes%20Mellitus-with-cover-small.pdf>. Accessed March 24, 2014.
3. World Health Organization (WHO). Diabetes Fact Sheet. 2013. Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/index.html>. Accessed March 15, 2014.
4. 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(9131):854-865.
5. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559.
6. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572.
7. Duckworth, WC, Abraira, T, Moritz T, et al; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-139.
8. Petrie JR. The cardiovascular safety of incretin-based therapies: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:130.
9. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, Peters AL, Tsapas A, Wender R, Matthews DR; American Diabetes Association (ADA); European Association for the Study of Diabetes (EASD). Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379.
10. Litwak L, Goh SY, Hussein Z, Malek R, Prusty V, Khamseh ME. Prevalence of diabetes complications in people with type 2 diabetes mellitus and its association with baseline characteristics in the multinational A1chieve study. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):57.
11. Abougambou SS, Abougambou AS. A study evaluating prevalence of hypertension and risk factors affecting on blood pressure control among type 2 diabetes patients attending teaching hospital in Malaysia. *Diabetes Metab Syndr*. 2013;7(2):83-86.
12. Liu Z, Fu C, Wang W, Xu B. Prevalence of chronic complications of type 2 diabetes mellitus in outpatients – a cross-sectional hospital based survey in urban China. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:62.
13. Stratton IM, Adler AI, Neil HA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000;321(7258):405-412.
14. Gerstein HC. Dysglycemia and cardiovascular risk in the general population. *Circulation*. 2009;119(6):773-775.
15. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, 2011.
16. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR; UKPDS GROUP. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney Int*. 2003;63(1):225-232.
17. Davidson JA. Incretin-based therapies: focus on effects beyond glycemic control alone. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):221-238.
18. Forbes JM, Cooper ME. Mechanisms of diabetic complications. *Physiol Rev*. 2013;93(1):137-188.
19. Fowler MJ. Microvascular and macrovascular complications of diabetes. *Clin Diabetes*. 2008;26(2):77-82.
20. Abdul-Ghani M, Nawaf G, Nawaf F, et al. Increased prevalence of microvascular complications in type 2 diabetes patients with the metabolic syndrome. *Isr Med Assoc J*. 2006;8(6):378-382.
21. The Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Ingelsson E, Lawlor DA, Selvin E, Stampfer M, Stehouwer CD, Lewington S, Pennells L, Thompson A, Sattar N, White IR, Ray KK, Danesh J. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-2222.
22. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
23. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):381-389.
24. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA*. 2002;287(19):2563-2569.
25. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589.
26. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-2653.
27. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-853.
28. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet*. 2010;376(9739):419-430.
29. Giorgino F, Leonardini A, Laviola L. Cardiovascular disease and glycemic control in type 2 diabetes: now that the dust is settling from large clinical trials. *Ann NY Acad Sci*. 2013;1281:36-50.
30. Kishore P, Kim SH, Crandall JP. Glycemic control and cardiovascular disease: what's a doctor to do? *Curr Diab Rep*. 2012;12(3):255-264.
31. Addison D, Aguilar D. Diabetes and cardiovascular disease: the potential benefit of incretin-based therapies. *Curr Atheroscler Rep*. 2011;13(2):115-122.
32. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151(6):394-403.
33. Zhao Y, Campbell CR, Fonseca V, Shi L. Impact of hypoglycemia associated with antihyperglycemic medications on vascular risks in veterans with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(5):1126-1132.
34. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular events. *Diabetes Care*. 2010;33(6):1389-1394.
35. Snell-Bergeon JK, Wadwa RP. Hypoglycemia, diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes Technology & Therapeutics*. 2012;14(suppl 1):S-51-S-58.
36. American Diabetes Association (ADA). Standards of medical care in diabetes—2014. *Diabetes Care*. 2014;37(Suppl 1):S14-S80.
37. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 consensus statement – executive summary. *Endocr Pract*. 2013;19(3):536-557.
38. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(5):383-393.
39. Cheung BM, Ong KL, Cherny SS, et al. Diabetes prevalence and therapeutic target achievement in the United States, 1999 to 2006. *Am J Med*. 2009;122(5):443-453.

40. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA*. 2007;298(10):1180-1188.
41. Ussher JR, Drucker DJ. Cardiovascular biology of the incretin system. *Endocr Rev*. 2012;33(2):187-215.
42. Angeli FS, Shannon RP. Incretin based therapies: can we achieve glycemic control and cardioprotection? *J Endocrinol*. 2014;221(1):T17-T30.
43. Jose T, Inzucchi SE. Cardiovascular effects of the DPP-4 inhibitors. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2012;9(2):109-116.
44. Nauck MA. Unraveling the science of incretin biology. *Eur J Intern Med*. 2009;20 Suppl 2:S303-S308.
45. Meier JJ, Goetze O, Anstipp J, et al. Gastric inhibitory polypeptide does not inhibit gastric emptying in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286(4):E621-E625.
46. Meier JJ, Gallwitz B, Salmen S, et al. Normalization of glucose concentrations and deceleration of gastric emptying after solid meals during intravenous glucagon-like peptide 1 in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(6):2719-2725.
47. Nauck MA, Baranov O, Ritzel RA, Meier JJ. Do current incretin mimetics exploit the full therapeutic potential inherent in GLP-1 receptor stimulation? *Diabetologia*. 2013;56(9):1878-1883.
48. Nauck MA. Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus: properties, functions, and clinical implications. *Am J Med*. 2011;124(1 Suppl):S3-S18.
49. Meier JJ, Nauck MA. The potential role of glucagon-like peptide 1 in diabetes. *Curr Opin Investig Drugs*. 2004;5(4):402-410.
50. Nikolaidis LA, Elahi D, Shen YT, Shannon RP. Active metabolite of GLP-1 mediates myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005;289(6):H2401-H2408.
51. Gros R, You X, Baggio LL, et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology*. 2003;144(6):2242-52.
52. Forst T, Weber MM, Pfützner A. Cardiovascular benefits of GLP-1-based therapies in patients with diabetes mellitus type 2: effects on endothelial and vascular dysfunction beyond glycemic control. *Exp Diabetes Res*. 2012;635472.
53. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-742.
54. Mundil D, Cameron-Vendrig A, Husain M. GLP-1 receptor agonists: a clinical perspective on cardiovascular effects. *Diab Vasc Dis Res*. 2012;9(2):95-108.
55. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, Northrup J, Cao D, Taylor K, Trautmann M. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2234-43.
56. Varanasi A, Chaudhuri A, Dhindsa S, Arora A, Lohano T, Vora MR, Dandona P. Durability of effects of exenatide treatment on glycemic control, body weight, systolic blood pressure, C-reactive protein, and triglyceride concentrations. *Endocr Pract*. 2011;17(2):192-200.
57. Niswender K, Pi-Sunyer X, Buse J, Jensen KH, Toft AD, Russell-Jones D, Zinman B. Weight change with liraglutide and comparator therapies: an analysis of seven phase 3 trials from the liraglutide diabetes development programme. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(1):42-54.
58. ACCORD Study Group, Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1563-1574.
59. Meier JJ, Gethmann A, Götze O, Gallwitz B, Holst JJ, Schmidt WE, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 abolishes the postprandial rise in triglyceride concentrations and lowers levels of non-esterified fatty acids in humans. *Diabetologia*. 2006;49(3):452-458.
60. Okerson T, Chilton RJ. The cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonists. *Cardiovasc Ther*. 2012;30(3):e146-e155.
61. Hermansen K, Baekdal TA, Düring M, Pietraszek A, Mortensen LS, Jørgensen H, Flint A. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(11):1040-1048.
62. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin*. 2008;24(1):275-286.
63. Plutzky J, Garber A, Toft AD, et al. A meta-analysis demonstrates that liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue significantly reduces lipids and other markers of cardiovascular risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009; 52(Suppl. 1):S299.
64. Xiao C, Dash S, Lewis GF. Mechanisms of incretin effects on plasma lipids and implications for the cardiovascular system. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2012;10(4):289-294.
65. [UKPDS] Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):703-713.
66. ACCORD Study Group, Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1575-1585.
67. Robinson LE, Holt TA, Rees K, Randeva HS, O'Hare JP. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2013;3:e001986.
68. Okerson T, Yan P, Stonehouse A, Brodows R. Effects of exenatide on systolic blood pressure in subjects with type 2 diabetes. *Am J Hypertens*. 2010;23(3):334-339.
69. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771.
70. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, Borer JS, Ford I, Dubost-Brama A, Lerebours G, Tavazzi L; SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet*. 2010;376(9744):875-885.
71. Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D, Diamant M. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(8):675-688.
72. Ratner R, Han J, Nicewarner D, Yushmanova I, Hoogwerf BJ, Shen L. Cardiovascular safety of exenatide BID: an integrated analysis from controlled clinical trials in participants with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2011;10:22.
73. Marso SP, Lindsey JB, Stolker JM, House JA, Martinez Ravn G, Kennedy KF, Jensen TM, Buse JB. Cardiovascular safety of liraglutide assessed in a patient-level pooled analysis of phase 2: 3 liraglutide clinical development studies. *Diab Vasc Dis Res*. 2011;8(3):237-240.
74. White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, Perez AT, Fleck PR, Mehta CR, Kupfer S, Wilson C, Cushman WC, Zannad F; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1327-1335.
75. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, Ohman P, Frederich R, Wiviott SD, Hoffman EB, Cavender MA, Udell JA, Desai NR, Mozenon O, McGuire DK, Ray KK, Leiter LA, Raz I; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 2013;369(14):1317-1326.
76. Fonseca VA. Potential effects of DPP-4 inhibitors on cardiovascular disease. *Hot Topics in Cardiometabolic Disorders*. 2010;2:17-21.