



Seguridad y tolerabilidad de los antidiabéticos orales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2

Pablo B. Pedrianes Martín y Pedro L. de Pablos Velasco*

Sección de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín, Las Palmas de Gran Canaria, España

RESUMEN

Palabras clave:

Antidiabéticos orales/terapias/fármacos
Seguridad
Tolerabilidad
Diabetes mellitus tipo 2
Tratamiento

El tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 requiere de un control global de los múltiples factores de riesgo que suelen asociarse en estos pacientes. Entre ellos, la disminución de la tasa de hipoglucemias y el tratamiento de la obesidad, especialmente de predominio central, son muy importantes. Por este motivo, dentro de los variados enfoques fisiopatológicos para mejorar el control glucémico que no incluyen la insulina, los fármacos que no producen aumento en la tasa de hipoglucemias ni aumento de peso tienen un atractivo añadido. Así, los nuevos antidiabéticos orales basados en potenciar el efecto incretínico destacan por ser capaces de producir pérdidas moderadas de masa corporal. Además, la seguridad es un factor que hay que tener en cuenta en pacientes que estarán expuestos a estos fármacos durante décadas no sólo por evitar efectos adversos graves, lo cual es fundamental, sino también para tratar de garantizar el cumplimiento terapéutico a largo plazo.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Safety and tolerability of oral antidiabetes drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus

ABSTRACT

Keywords:

Oral antidiabetes agentes/therapies/drugs
Safety
Tolerability
Type 2 diabetes mellitus
Treatment

The treatment of type 2 diabetes mellitus requires overall control of the multiple risk factors usually found in these patients. Amongst these, avoidance of hypoglycemia and treatment of obesity, especially central obesity, is of utmost importance. Consequently, among the various physiopathological approaches to improve glycemic control that do not include insulin, drugs that are not associated with increased risk of hypoglycaemia or increase weight are of special interest. Hence, the new incretin-based oral antidiabetes drugs are of great relevance, given their weight neutrality and very low risk of hypoglycaemia. Safety is clearly a factor to be considered in patients who will be exposed to these drugs for decades, not only to avoid severe adverse effects –which is essential– but also to guarantee long-term compliance.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de mortalidad y morbilidad en los países desarrollados. De los diferentes factores de riesgo descritos, la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) es un factor importante para la aparición de infarto de miocardio, ictus, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica e insuficiencia renal¹⁻⁵. Otros factores bien establecidos incluyen la hipertensión arterial, el

tabaquismo, la edad, el sexo, las dislipemias y la obesidad, especialmente la de distribución central, relacionada fisiopatológicamente con la DM2. En los últimos años se han descrito otros nuevos marcadores que permiten estratificar de forma más minuciosa el riesgo cardiovascular (RCV), como la proteína C reactiva o la adiponectina, pero la heterogenicidad respecto a su reproducibilidad y fiabilidad han hecho que aún no se hayan incluido en las tablas de riesgo⁶.

Dentro de estos diferentes factores, algunos son marcadores no modificables (edad y sexo), otros son teóricamente reversibles (tabaquismo) y sobre algunos puede incidirse mediante el tratamiento farmacológico. En este último grupo se encuentra la DM2, cuyo tratamiento ha sido abordado desde múltiples puntos de vista fisiopa-

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: pablos.velasco@gmail.com (P.L. de Pablos Velasco).

tológicos, con la aparición en las últimas décadas de diferentes fármacos. Sin embargo, no siempre ha sido posible demostrar un beneficio claro sobre la mortalidad total o cardiovascular en la población diabética.

Numerosos ensayos han demostrado la eficacia de los tratamientos hipoglucemiantes en la mejoría del control glucémico, en la disminución de la resistencia a la insulina y sobre otros objetivos intermedios. Por el contrario, la mortalidad cardiovascular ha permanecido invariable en muchos de estos estudios. En el UKPDS, la mejoría del control glucémico demostró una reducción inicial de las complicaciones microvasculares, pero el efecto sobre las complicaciones macrovasculares no se evidenció hasta la prolongación del estudio a los 10 años⁷. Incluso, en estudios como el ACCORD y el ADVANCE, se puso en duda la necesidad de alcanzar objetivos glucémicos demasiado estrictos en pacientes con deterioro orgánico, ya que los pacientes con tratamiento intensivo no presentaban menor riesgo de episodios cardiovasculares adversos^{8,9}. De hecho, éstos tendían a presentar mayor mortalidad cardiovascular, que algunos autores han atribuido a la mayor incidencia de hipoglucemia. Todos estos datos no pueden considerarse como un resultado global y homogéneo, dadas las diferencias en las poblaciones estudiadas, pero sí que contrastan con la hipótesis teórica de que cualquier mejoría en el control de los pacientes con DM2 conllevará una reducción del RCV.

Por eso, además del efecto hipoglucemiante (basado en distintos mecanismos sintetizados en la figura 1), se deben tener en cuenta los diferentes efectos metabólicos que ejercen los antidiabéticos orales (ADO). Así, cambios en las cifras de lipoproteínas plasmáticas, peso corporal o presión arterial no deben obviarse cuando se implementa un tratamiento en un paciente diabético, y la eficacia clínica hipoglucemiante debe valorarse en este contexto. De hecho, varios de estos fármacos han demostrado reducciones de la presión arterial que los convierten en opciones terapéuticas aún más atractivas¹⁰.

De especial interés es la ganancia de peso producida por la mayoría de ADO, que podría interpretarse como un dato desfavorable con-

tra la acción antidiabética y, como consecuencia, sobre el control metabólico global. Se han enunciado como mecanismos implicados la potenciación de los efectos anabolizantes de la insulina y la reducción de la glucosuria. Ello justifica que en los últimos años los nuevos fármacos antidiabéticos no sólo se centren en la mejoría de los perfiles glucémicos, sino también en reducir la ganancia ponderal que se produce con dicha mejoría. De hecho, algunos de los ADO más recientemente comercializados producen un nulo incremento del peso e, incluso, disminución de éste.

Las variaciones en el perfil lipídico de algunos ADO aportan datos adicionales para la elección de un fármaco determinado en ciertos pacientes¹¹.

La necesidad existente en la DM2 de una participación activa por parte del paciente es de sobra conocida. Si esto no ocurre, la correcta realización de dieta, ejercicio físico, adherencia al tratamiento y obtención de autocontroles para el ajuste de la medicación son imposibles. Aparte de tratar de inculcar a estos pacientes la importancia que la DM2 tiene para el desarrollo de ECV a largo plazo, los clínicos deben minimizar los efectos adversos del tratamiento, puesto que éste es un argumento poderoso para el abandono de cualquier fármaco. La cronicidad de esta entidad patológica imprime una carga psicológica a los sujetos afectados, habiéndose objetivado una mayor prevalencia de cuadros depresivos y ansiosos en la población diabética respecto a la población general. Si a esto añadimos síntomas desagradables derivados del tratamiento, el fracaso de la terapia es muy probable.

Lógicamente, los ADO deben presentar un bajo riesgo de efectos adversos. El estudio de la seguridad farmacológica es un paso ineludible en las fases iniciales de los ensayos clínicos, pero en no pocas ocasiones aparecen efectos indeseados desconocidos previamente cuando se ponen a disposición de la población general. Además, con el paso del tiempo se publican ensayos realizados en diferentes subgrupos poblacionales que arrojan peculiaridades en cuanto a indicación o dosificación. En este aspecto, los ADO, como conjunto, se consideran un grupo de fármacos bastante seguros, a pesar de ciertas

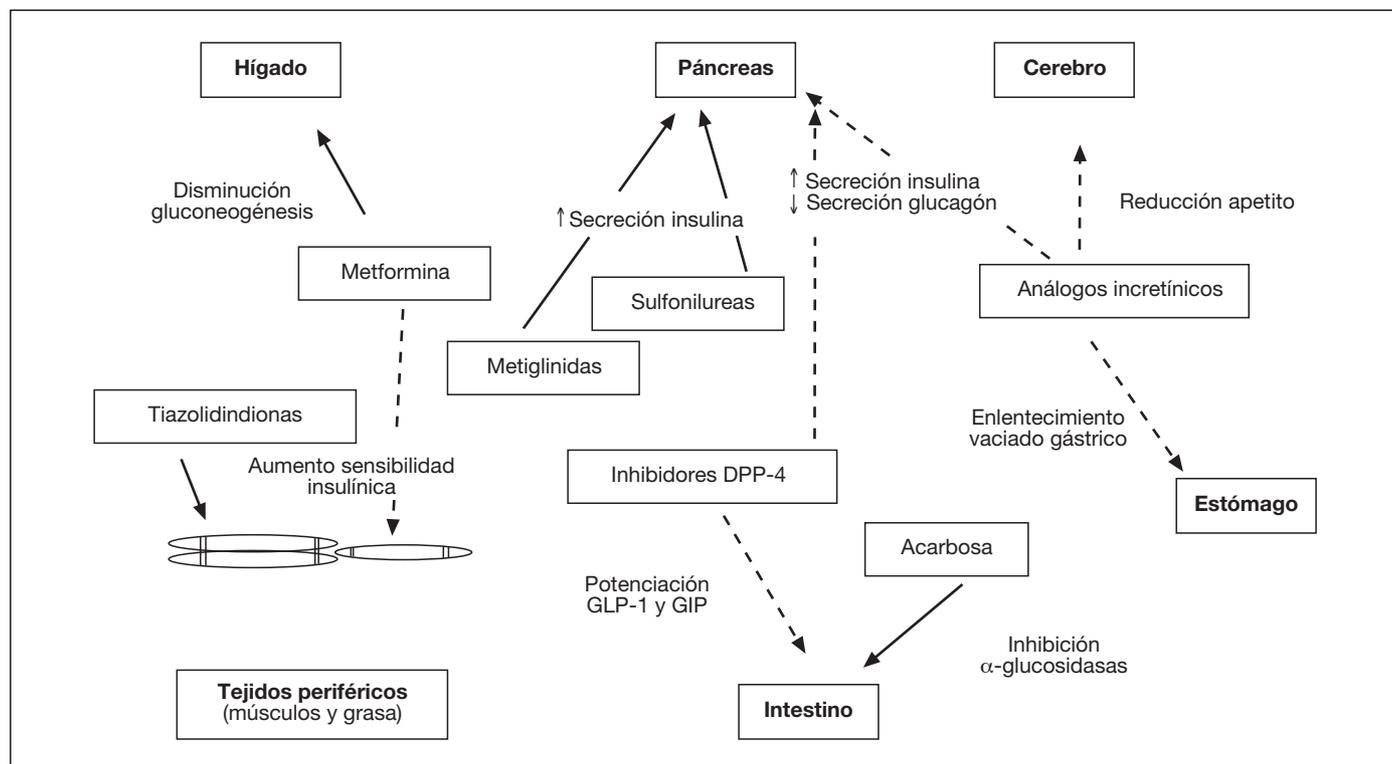


Figura 1. Esquema de los tejidos diana de los antidiabéticos orales.

controversias que, en general, no han significado grandes cambios en el tratamiento farmacológico de estos pacientes.

En el presente artículo los autores tratarán de revisar la seguridad y tolerabilidad de los fármacos empleados en el tratamiento de la DM2, excluyendo la insulina, teniendo en cuenta los datos publicados en la literatura científica hasta el momento actual. A modo de recordatorio, en la figura 2 se detallan las posibles combinaciones de ADO con insulina aprobadas.

Descripción de los antidiabéticos orales

Biguanidas

Actualmente, en el mercado sólo se dispone de la metformina. Se trata de uno de los ADO con los que hay mayor experiencia de uso, ya que su comercialización se llevó a cabo en los años sesenta y setenta del siglo pasado.

Se han descrito diversos mecanismos de acción para la metformina, como la mejora de la resistencia insulínica en los tejidos periféricos, pero su efecto antidiabético principal se debe a la reducción en la síntesis hepática de glucosa por disminución de la gluconeogénesis.

Dada su amplia experiencia de uso, su eficacia clínica se ha demostrado ampliamente, debiendo destacarse el estudio UKPDS¹². Con el tratamiento con metformina en pacientes con DM2 se pueden esperar descensos de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) de alrededor de 1,5 puntos^{13,14}. Además, en las últimas publicaciones parece atribuirse a este fármaco el "efecto legado" observado en los pacientes con control intensivo que participaron en dicho estudio⁷. Éste consiste en una reducción del RCV a largo plazo en la cohorte de control intensivo durante el estudio, a pesar de alcanzar cifras similares de HbA_{1c} tras concluir éste.

Además de individualmente, la metformina ha demostrado ser eficaz en combinación con otros ADO, como las sulfonilureas, con las que presenta efectos aditivos¹⁵. Se considera que tiene efecto nulo sobre el peso corporal¹⁶, aunque en algunos estudios se han descrito pérdidas moderadas de la masa corporal¹⁷. Ello le ha convertido en uno de los ADO más atractivos, formando parte del primer escalón de tratamiento de los pacientes con DM2, según la ADA y la EASD¹⁸. Respecto al perfil lipídico, produce disminución de los valores de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad y triglicéridos¹⁹.

Como no incrementa la secreción insulínica, la metformina no produce hipoglucemias. Sus principales efectos adversos son de tipo gastrointestinal (dolor abdominal, diarreas, náuseas), habitualmente dependientes de la dosis y transitorios. La acidosis láctica es una complicación clásica del tratamiento con las biguanidas, pero se considera que su incidencia es prácticamente nula y, en general, ocurre en pacientes con patologías graves concomitantes que justifican su aparición²⁰. Por el contrario, la fenformina fue retirada del mercado precisamente por este motivo. Su empleo está contraindicado en España en la insuficiencia renal con aclaramiento de la creatinina (CICr) < 60 ml/min, aunque en el último algoritmo de la ADA se considera segura hasta CICr de 30 ml/min¹⁴. Debe usarse con precaución en la insuficiencia respiratoria y cardíaca, aunque no se ha reflejado un aumento en la mortalidad de los pacientes cardiopatas con este fármaco²¹.

Sulfonilureas

Hay numerosos fármacos que se incluyen en este grupo: gliclazida, glibenclamida, clorpropamida, glipizida, y otros.

Su mecanismo de acción se basa en el aumento de la secreción de insulina pancreática en fase tardía en respuesta a los estímulos fisiológicos, sobre todo a la hiperglucemia²². Algunos autores también consideran que ocurre una potenciación de los efectos de la insulina, aunque su demostración se basa en modelos animales y ha sido muy controvertida²³.

En monoterapia, las sulfonilureas consiguen reducciones de aproximadamente 1,5 puntos de HbA_{1c} ¹⁴, aunque pueden emplearse en combinación con otros ADO o con insulina basal. Cuando se añade a la metformina, la reducción se considera de alrededor de 1 punto²⁴.

Los efectos adversos derivan del aumento de la acción insulínica: a) incremento de la incidencia de hipoglucemias, especialmente con las sulfonilureas más antiguas (clorpropamida, por su prolongada vida media); b) aumento del peso corporal, hasta 4-5 kg en algunos estudios²⁵.

El riesgo-beneficio del control glucémico estricto y la posible aparición de hipoglucemias graves deben ponderarse. La tercera parte de los pacientes incluidos en los estudios ACCORD y ADVANCE, cuyos grupos de control intensivo alcanzaron una HbA_{1c} de alrededor de 6,5%, tenía antecedentes de ECV. En ellos no se observó una reduc-

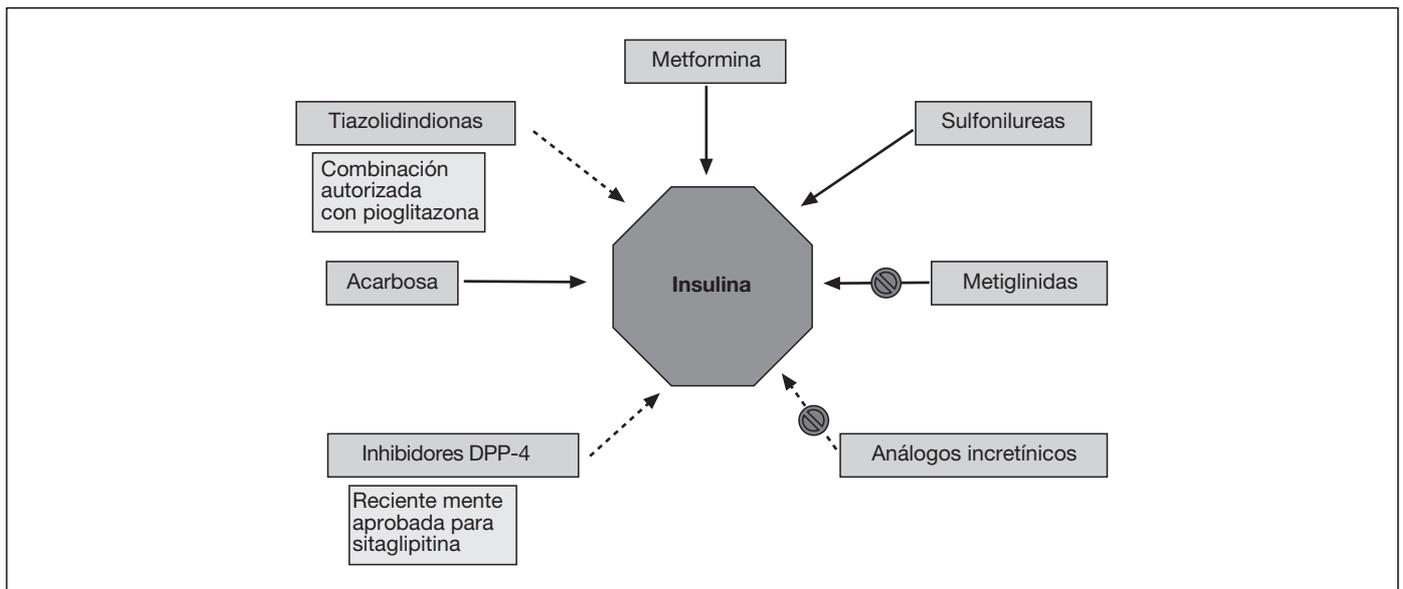


Figura 2. Resumen de la combinación de los antidiabéticos orales con insulina.

ción de la mortalidad cardiovascular y la pauta de tratamiento casi siempre incluyó una sulfonilurea. Por ello se ha postulado que los pacientes con DM2 de reciente diagnóstico y sin antecedentes de ECV son mejores candidatos para los objetivos de control más estrictos⁸. Sin embargo, las sulfonilureas de tercera generación tienen varias ventajas: posología en monodosis diaria, menor incidencia de hipoglucemias, mayor rapidez de acción y menor ganancia de peso. Cuando se emplean en tratamientos prolongados, debe considerarse que la función de la célula β -pancreática puede deteriorarse más rápidamente que con otros fármacos, como se demostró en el estudio ADOPT²⁶.

No se ha probado que las sulfonilureas tengan ningún efecto cardiovascular adverso independiente de las hipoglucemias. De hecho, en el estudio ADOPT²⁶ los pacientes tratados con glibenclamida presentaron menor incidencia de episodios cardiovasculares que los tratados con metformina o rosiglitazona, y en una reciente revisión no aumentaron la mortalidad cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca tratados con este tipo de ADO²¹.

La eliminación de las sulfonilureas es fundamentalmente por vía urinaria, por lo que la incidencia de hipoglucemias es mayor en los pacientes con insuficiencia renal avanzada. Se recomienda el cambio a tratamiento insulínico en estos casos y también en la insuficiencia hepática grave.

Tiazolidindionas

Actúan reduciendo la resistencia insulínica en los tejidos periféricos (tejido adiposo, músculo e hígado) mediante la estimulación de los receptores PPAR γ y la redistribución grasa del tejido visceral al subcutáneo, con incremento de la secreción de adipocinas²⁷. Ello potencia la actividad insulínica en estos tejidos y favorece la captación de glucosa sanguínea por diversos transportadores, como el GLUT-4²⁸.

En la farmacopea se dispone de 2 moléculas: rosiglitazona y pioglitazona, con una eficacia similar a los demás ADO en cuanto a reducción de la HbA_{1c}, de entre 0,5-1,4 puntos¹⁴. Su papel en la incidencia de episodios cardiovasculares y mortalidad asociada a la DM2 ha sido sometido a revisión en los últimos años, con desiguales resultados para ambas moléculas^{20,28-30}.

Pueden emplearse conjuntamente con otros hipoglucemiantes orales y se han comercializado combinaciones fijas con metformina. Su utilidad no sólo se ha probado en pacientes con DM2 establecida, sino que son capaces de retrasar la evolución en los sujetos con estados más leves de resistencia insulínica, como en la glucemia basal alterada³¹. Poseen efectos ligeramente diferentes sobre el perfil lipídico, algo más favorables para la pioglitazona, con aumento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y disminución de los triglicéridos³².

Están contraindicadas en pacientes con insuficiencia hepática y deben monitorizarse las transaminasas séricas al inicio del tratamiento. La precursora troglitazona fue retirada por su importante hepatotoxicidad³³. Los efectos adversos más relevantes son la mayor incidencia de edemas y de insuficiencia cardíaca, especialmente en combinación con insulina³⁴. Como mecanismo se ha propuesto el incremento de volumen intravascular.

A partir de un metaanálisis se enunció que la rosiglitazona podría incrementar el riesgo de episodios cardiovasculares³⁵, aunque posteriormente los resultados de un ensayo clínico en los que se comparaban los efectos de rosiglitazona con metformina y una sulfonilurea no confirmaron esos resultados³⁶. Sin embargo, estudios similares realizados con pioglitazona no arrojaron las mismas conclusiones^{29,30}. El último consenso de la ADA/EASD¹⁸ incluye como segundo escalón de tratamiento de la DM2 (tras la modificación del estilo de vida y la metformina) únicamente la pioglitazona, y en la ficha técnica de la rosiglitazona se recomienda no emplearla en cardiopatía isquémica aguda. En una reciente revisión se ha constata-

do una incidencia de insuficiencia cardíaca de entre el 5,3 y el 6,9% de los pacientes tratados con pioglitazona y rosiglitazona, respectivamente¹¹.

Se ha descrito un aumento de la incidencia de fracturas óseas en mujeres posmenopáusicas. Otro efecto indeseable, común a casi todos los fármacos antidiabéticos, es la ganancia de peso de entre 1 y 4 kg¹⁹.

Este tipo de ADO no produce hipoglucemia como efecto adverso y la máxima reducción de la HbA_{1c} suele ocurrir a partir de las 4 semanas de tratamiento³⁷. Se pueden usar sin ajuste de dosis en insuficiencia renal leve-moderada y con precaución en pacientes con ClCr < 30 ml/min.

Meglitinidas

Son secretagogos, aunque su mecanismo de acción es ligeramente diferente del de las sulfonilureas³⁸. Ambos tipos de fármacos se unen al mismo receptor celular, pero en un lugar distinto³⁹.

Actualmente, sólo se dispone de la repaglinida y la nateglinida. Su efecto es más rápido y corto que el de los demás secretagogos, debiendo tomarse antes de las comidas. Presentan efecto hipoglucemiante apreciable a los 30 min de su ingestión y su vida media es de 60 min³⁹. En ello se basa la prescripción habitual de 3 dosis diarias.

Su potencia hipoglucemiante es similar a la de las sulfonilureas en términos de HbA_{1c} (alrededor de 1,5 puntos)^{14,22}, y son especialmente efectivas en el control de la hiperglucemia posprandial. Suelen emplearse en combinación con otros ADO cuando los regímenes con monoterapia son insuficientes para el adecuado control metabólico.

En comparación con las sulfonilureas, la incidencia de hipoglucemias es menor. En su mayoría se metabolizan en el hígado y se eliminan en la bilis, de forma que pueden emplearse con seguridad en pacientes con insuficiencia renal moderada, con ClCr de hasta 30 ml/min.

Potenciadores del efecto incretínico

El efecto incretínico consiste en el mayor descenso de la glucemia tras una ingesta oral de glucosa que la producida si se administra la misma cantidad de glucosa por vía parenteral. Se debe a la acción de varias hormonas peptídicas que son secretadas a nivel intestinal tras la ingesta, produciendo un aumento de la secreción de insulina pancreática dependiente de la glucosa y un descenso en la de glucagón. In vitro, parecen reducir la apoptosis de las células β -pancreáticas y estimular su crecimiento y diferenciación⁴⁰, lo que, de confirmarse in vivo representaría un punto de partida para tratar de conservar la masa celular β -pancreática de los pacientes con DM2, considerablemente mermada ya desde el momento del diagnóstico.

Destacan sobre todo el GIP (*glucose-dependent insulinotropic peptide*) y el GLP (*glucagon like peptide*), especialmente en su isoforma GLP-1. Ambas hormonas tienen una vida media muy corta, de escasos minutos en plasma, debido a su inactivación por parte de la enzima dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4). Puesto que se ha contrastado una disminución de la potencia de este efecto incretínico en los pacientes con DM2⁴¹, se ha investigado durante años una aproximación terapéutica que lo abordara. Ello ha dado como resultado 2 tipos de fármacos: los inhibidores de la DPP-4 y los incretínmiméticos.

Inhibidores de la DPP-4. En el momento actual se han comercializado sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina. Su mecanismo de acción se basa en prolongar la vida media de las incretinas inhibiendo de forma competitiva y reversible la acción de la DPP-4⁴², ampliamente distribuida en diversos tejidos⁴³. A pesar de que hay otras isoformas de esta enzima, es la DPP-4 la que posee una mayor afinidad por estos péptidos intestinales, por lo que su inhibición se desarrolló de forma preferente.

Su potencia antidiabética es algo inferior a la de otros ADO en monoterapia, obteniéndose reducciones de hasta 1 punto de HbA_{1c}¹⁴, dependiendo del control previo del paciente, pero cuando se asocian a metformina todos los ADO tienen una eficacia similar⁴⁴. Es posible usarlas en combinación con cualquiera de los demás antidiabéticos⁴⁵. Actualmente, en España, sitagliptina, vildagliptina y saxagliptina están indicadas en pacientes adultos con DM2 en combinación con metformina, sulfonilurea o tiazolidindiona. Sitagliptina, además, está indicada en monoterapia en pacientes en los que el uso de metformina no es adecuado, en terapia oral triple y como terapia adicional a insulina. Hay disponibles varias presentaciones con dosis fija de metformina, lo que facilita el cumplimiento terapéutico.

La incidencia de hipoglucemias es muy baja cuando se emplean aisladamente, aumentando si se usan conjuntamente con sulfonilureas²⁷. No producen incrementos significativos de la masa corporal, lo que las diferencia de la mayoría del resto de los ADO.

No se han demostrado efectos adversos importantes en comparación con otros ADO a pesar de la ubicua expresión de la DPP-4, siendo notable en las células del sistema inmune. La vildagliptina a altas dosis se ha relacionado con elevación de las transaminasas en toma única, pero no cuando se fraccionaba en 2 dosis⁴⁶. Según su ficha técnica, se debe realizar un control de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y monitorizar las enzimas hepáticas cada 3 meses durante el primer año y después periódicamente.

Como precaución no se deben prescribir a pacientes con insuficiencia renal con ClCr < 50 ml/min o con insuficiencia hepática avanzada.

Incretinmiméticos. Los 2 principales efectores del efecto incretínico son el GIP, que se sintetiza en las células K del duodeno, y el GLP-1, producido a partir de las células L del íleon distal. En los pacientes con DM2 se ha observado que la concentración plasmática del GLP-1 está reducida y que el efecto hipoglucemiante mediado por GIP es mucho menor que en sujetos sanos. La investigación se ha centrado en potenciar la acción del GLP-1, de forma que en el momento actual hay 2 fármacos análogos a este péptido: exenatida y liraglutida (el 9 de julio de 2009 recibió la autorización de comercialización en España; actualmente está pendiente de comercialización). El primero es un derivado de la saliva del monstruo de Gila con una homología con el GLP-1 endógeno del 53%, resistente a la degradación por parte de la DPP-4⁴⁷. La modificación de esta molécula hace que exenatida tenga una vida media muy superior a la del GLP-1 endógeno, que es de unos 2 min, siendo utilizado en 2 dosis diarias. Liraglutida también alcanza concentraciones plasmáticas mantenidas en el tiempo gracias a su unión a la albúmina⁴⁸, administrándose sólo 1 vez al día. Se están realizando estudios clínicos que permitan comercializar preparados de posología semanal, lo cual facilitaría el cumplimiento terapéutico, dado que estos análogos deben administrarse por vía subcutánea para evitar su degradación en el tubo digestivo.

En los diversos ensayos llevados a cabo, se ha constatado una reducción de la HbA_{1c} de hasta 1 punto en monoterapia^{14,49}, fundamentalmente a expensas de hiperglucemia posprandial⁵⁰ y disminución de la secreción de glucagón. Se pueden usar conjuntamente con otros ADO, pero aún no se acepta su empleo en monoterapia ni con insulina.

Además de su efecto hipoglucemiante, se sabe que el GLP-1 produce disminución del peso corporal en unos 3-4 kg, lo que representa una ventaja única dentro del grupo de los ADO. Se debe a un enlentecimiento del vaciamiento gástrico y a la acción central sobre los centros de saciedad. La trascendencia clínica de reducir la HbA_{1c} y la masa grasa simultáneamente es máxima, habida cuenta de la estrecha relación entre obesidad y DM2, por lo que se consideran en la actualidad fármacos muy atractivos.

Dentro de los efectos adversos destacan los síntomas digestivos, como náuseas y vómitos, no relacionados con la pérdida de peso⁵¹. Se han publicado casos de pancreatitis aguda asociada aunque, por el momento, no hay datos concluyentes⁵². Se aconseja emplearlos con

precaución en los pacientes con riesgo de pancreatopatía y no se recomienda su uso en insuficiencia renal con ClCr < 30 ml/min.

Por otra parte, presentan un bajo riesgo de hipoglucemia dado que su efecto está mediado por la glucosa, lo cual hace despreciable la posibilidad de hipoglucemias graves si no se asocian a sulfonilureas⁵³.

Inhibidores de la α -glucosidasa

La acarbosa y el miglitol son los principales representantes de este grupo de ADO. Su efecto hipoglucemiante se basa en la inhibición de las enzimas que degradan los glúcidos complejos procedentes de la dieta en monosacáridos y disacáridos que pueden absorberse en la luz intestinal (α -glucosidasas)⁵⁴. El enlentecimiento de la absorción de los glúcidos se traduce en una menor hiperglucemia posprandial.

Sobre la HbA_{1c} producen disminuciones de algo menos de 1 punto¹⁴, siendo menos potentes clínicamente que otros ADO para el tratamiento de la DM2. Sin embargo, en el estudio STOP-NIDDM se demostró que son capaces de reducir la incidencia de DM2 en un 25%⁵⁵.

Pueden emplearse en monoterapia o en combinación con los restantes antidiabéticos o insulina. No producen hipoglucemia ni aumento del peso corporal si no se asocian a otros ADO. Las hipoglucemias deben tratarse con glucosa, ya que los glúcidos complejos tendrán una absorción retrasada.

Sus efectos adversos más comunes consisten en síntomas abdominales, como flatulencia, meteorismo o diarreas, derivados del mayor metabolismo intraluminal de glúcidos por las bacterias comensales. Tienden a mejorar cuando se reduce la ingesta de hidratos de carbono. Su uso no está indicado si el ClCr < 25 ml/min.

Conclusiones

Si nos atenemos a la seguridad y tolerabilidad de los múltiples ADO comercializados sin considerar en detalle la eficacia clínica, estos fármacos tienen diferentes ventajas metabólicas y efectos adversos. Los últimos se revisan en la tabla 1.

Si atribuimos el mayor interés a la ganancia ponderal dentro de los demás factores de RCV, los autores de este artículo llegan a las siguientes conclusiones:

- Posiblemente, la metformina sea el ADO que mejor equilibrio presenta de acuerdo a estos criterios, pues produce escasos efectos secundarios generales y nula ganancia de peso, amén de notable eficacia hipoglucemiante y razonable coste económico.
- Los nuevos fármacos basados en la potenciación del efecto incretínico son iguales o superiores a la metformina respecto al peso cor-

Tabla 1
Efectos adversos de los ADO

Fármaco	Hipoglucemia (en monoterapia)	Otros
Metformina	No	Dolor abdominal Diarreas
Sulfonilureas	Frecuente	Ganancia de peso
Metiglinidas	Infrecuente	Ganancia de peso
Tiazolidindionas	No	Edemas Fractura del hueso distal Insuficiencia cardíaca
Inhibidores DPP-4	No	-
Incretinmiméticos	No	Náuseas y vómitos (tienden a desaparecer con el tiempo)
Inhibidores α -glucosidasa	No	Flatulencia Diarreas Dolor abdominal

ADO: antidiabéticos orales; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4.

Tabla 2
Efectos metabólicos de los ADO (excluido el efecto hipoglucemiante)

Fármaco	Lípidos	Peso corporal	Presión arterial
Metformina ⁵⁵	↓ TG ↓ cLDL	Neutro	–
Sulfonilureas ²²	↓ cLDL	Ganancia de 4-5 kg	–
Metiglinidas ³⁸	↓ TG	Ganancia de 1-2 kg	–
Tiazolidindionas ^{56,57}	↑ cHDL TG: rosiglitazona ↑ pioglitazona ↓	Ganancia de 4-5 kg	Descenso de 5-8 mmHg de PAS y 2,5-7 mmHg de PAD
Inhibidores DPP-4 ¹⁵	–	Neutro	–
Incretinmiméticos ⁵⁰	–	Pérdida de 3-4 kg	–
Inhibidores α-glucosidasa ⁵⁸	↓ TG	Nulo	–

ADO: antidiabéticos orales; DPP-4: dipeptidil peptidasa 4; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TG: triglicéridos.

poral y pueden emplearse de forma segura. Los inhibidores de DPP-4 destacan por la menor incidencia de efectos adversos.

Ambos grupos de fármacos son más caros que sus predecesores.

Los restantes ADO causan aumentos de hasta 4-5 kg de peso y tienen efectos adversos frecuentes y leves (molestias gastrointestinales con α-glucosidasas) o serios e inhabituales (incidencia de insuficiencia cardíaca con tiazolidindionas), a pesar de buena eficacia clínica. Obviamente, estos ADO disponen de una seguridad probada que los hace aptos para su empleo en la DM2, a pesar de este comentario.

Con relación a otros parámetros de RCV, destaca la mejoría del perfil lipídico y de la presión arterial que se evidencia durante el tratamiento con tiazolidindionas. En la tabla 2, se ofrece un resumen de los efectos sobre los factores de RCV de los diferentes ADO.

Como último apunte, destacamos que debe permanecer como principio del tratamiento de los pacientes con DM2 (o con cualquier otra patología) la necesidad de individualizar en cada caso, ya que cada sujeto puede beneficiarse de una intervención específica no aplicable a otros subgrupos poblacionales similares.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Wingard DL, Barrett-Connor EL, Ferrara A. Is insulin really a heart disease risk factor? *Diabetes Care*. 1995;18:1299-304.
- Wolf PA, D'Agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of stroke: a risk profile from the Framingham study. *Stroke*. 1991;22:312-8.
- US Renal Data System. Annual Data Report. Bethesda MD: National Institute of Health; 2003.
- Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *J Am Med Assoc*. 2002;287:2570-81.
- Zhou L, Deng W, Fang P, He D, Zhang W, Liu K, et al. Prevalence, incidence and risk factors of chronic heart failure in the type 2 diabetic population: systematic review. *Curr Diabetes Rev*. 2009;5:171-84.
- Pedrianes P, De Pablos PL. La adiponectina y el riesgo de enfermedad coronaria. *Revista Española de Obesidad*. 2008;7:73-9.
- Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-Year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359:1577-89.
- Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) study group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
- Action in diabetes and vascular disease: preterax and diamicon modified release controlled evaluation (ADVANCE) collaborative group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
- Fullert S, Schenider F, Haak E, Rau H, Badenhoop K, Lubben G, et al. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5503-6.
- Juurlink DJ, Gomes T, Lipscombe LL, Austin PC, Hux JE, Mamdani MM. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study. *BMJ*. 2009;339:b2942.
- UK Prospective Diabetes Study 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.

- DeFronzo RA, Duncan TG. Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1995;333:541-9.
- American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care* January. 2009;32:193-203.
- Campbell IW, Howlett HC. Worldwide experience of metformin as an effective glucose-lowering agent: a metaanalysis. *Diabetes Metab Rev*. 1995;11 Suppl 1:S57-62.
- Pi-Suñer FX. The effects of pharmacologic agents for type 2 diabetes mellitus on body weight. *Postgrad Med*. 2008;120:5-17.
- Clarke BF, Campbell IW. Comparison of metformin and chlorpropamide in non-obese, maturity-onset diabetic uncontrolled with diet. *BMJ*. 1977;2:1576-8.
- American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes: A Consensus Algorithm for the Initiation and Adjustment of Therapy. *Diabetes Care*. 2008;31:1-11.
- Bolen S, Feldman L, Vassy J, Wilson L, Yeh HC, Marinopoulos S, et al. Systematic Review: comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2007;147:386-99.
- Brown JB, Peula K, Barzilay J, Herson MK, Latare P. Lactic acidosis rates in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1998;21:1659-63.
- Eurich DT, McAlister FA, Blackburn DF, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Varney J, et al. Benefits and harms of antidiabetic agents in patients with diabetes and heart failure: systematic review. *BMJ*. 2007;335:497-507.
- Lebovitz HE. Joslin's diabetes mellitus: tratamiento de la hiperglucemia con antidiabéticos orales en la diabetes mellitus tipo 2. 14.ª ed. Boston: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 687-710.
- Lebovitz HE, Melander A. International book of diabetes mellitus: sulfonilureas: basic aspects and clinical use. 3rd ed. Chichester (England): John Wiley & Sons Ltd.; 2004. p. 801-31.
- Belsey J, Krishnarajah G. Glycaemic control and adverse events in patients with type 2 diabetes treated with metformin plus sulphonylurea: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10 Suppl 1:1-7.
- Asche CV, McAdam-Marx C, Shane-McWorther L, Sheng X, Plauschinat CA. Association between oral antidiabetic use, adverse events and outcomes in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10:638-45.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N Engl J Med*. 2006;355:2427-43.
- Barnett A, Allsworth J, Jameson K, Mann R. A review of the effects of antihyperglycaemic agents on body weight: the potential of incretin targeted therapies. *Curr Med Res Opin*. 2007;23:1493-507.
- Ciaraldi TP, Kong APS, Chu NV, Kim DD, Baxi S, Loviscach M, et al. Regulation of glucose transport and insulin signaling by troglitazone or metformin in adipose tissue of type 2 diabetic subjects. *Diabetes*. 2002;51:30-6.
- 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;298:1180-8.
- Dormandy J, Charbonnel B, Eckland DJ. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROACTIVE study (prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:1279-89.
- The DREAM (diabetes reduction assessment with ramipril and rosiglitazone medication) trial investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096-105.
- Rosenblatt S, Miskin B, Glazer NB, Prince MJ, Robertson KE; for the pioglitazone 026 study group. The impact of pioglitazone on glycemic control and atherogenic dyslipidemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2001;12:413-23.
- Mudaliar S, Henry RR. International book of diabetes mellitus: thiazolidinediones as PPAR agonists. 3rd ed. Chichester (England): John Wiley & Sons Ltd.; 2004. p. 871-99.
- Higgs ER, Krentz AJ; on behalf of the association of British clinical endocrinologists. ABCD position statement on glitazones. *Prac Diab Int*. 2004;24:1-3.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007;356:2457-71.
- Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, Curtis PS, Gomis R, Hanefeld M, et al; for the RECORD Study Team. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009;373:2125-35.
- Aronoff S, Rosenblatt S, Braithwaite S, Egan JW, Mathisen AI, Schneider RI. Pioglitazone hydrochloride monotherapy improves glycemic control in the treatment of patients with type 2 diabetes. A 6-month randomized placebo-controlled dose-response study. *Diabetes Care*. 2000;23:1605-11.
- Malaisse WJ. Pharmacology of the meglitinide analogs: new treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Treat Endocrinol*. 2003;2:401-14.
- Davies MJ, Chatterjee S. International book of diabetes mellitus: Meglitinides: basic aspects and clinical uses. 3rd ed. Chichester (England): John Wiley & Sons Ltd.; 2004. p. 833-50.
- Xu G, Stoffers DA, Habener JF, Bonner-Weir S. Exendin-4 stimulates both β-cell replication and neogenesis, resulting in increasing β-cell mass and improved glucose tolerance in diabetic rats. *Diabetes*. 1999;48:2270-6.
- Nauck MA, Stockman F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29:46-52.
- Miller SA, St. Onge EL. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2006;40:1336-43.

43. Abbott CA, Baker E, Sutherland GR, McCaughan GW. Genomic organization, exact localization, and tissue expression of the human CD26 (dipeptidyl peptidase IV) gene. *Inmunogenetics*. 1994;40:331-8.
44. Phung OJ, Scholle JM, Talwar M, Coleman CI. Effect of noninsulin antidiabetic drugs added to metformin therapy on glycemic control, weight gain, and hypoglycemia in type 2 diabetes. *JAMA*. 2010;303:1410-8.
45. Herman G, Hanefeld M, Wu M, Chen X, Zhao P, Stein P. Effect of MK-0431, a dipeptidyl peptidase IV (DPP-IV) inhibitor on glycaemic control after 12 weeks in patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2005;54 Suppl 1:A134.
46. Novartis. Galvus, a new oral treatment for type 2 diabetes, receives positive opinion following changes to european prescribing information. 2008 [consultado 14-1-2008]. Disponible en: <http://hugin.info/134323/R/1176484/233550.pdf>
47. Holst JJ, Deacon CF. Role of GLP-1 analogues and DPP-IV inhibitors in the treatment of type 2 diabetes. *Avances en Diabetología*. 2006;22:115-25.
48. Knudsen LB, Nielsen PF, Huusfeldt PO. Potent derivatives of glucagon-like peptide-1 with pharmacokinetic properties suitable for once-daily administration. *J Med Chem*. 200;43:1664-9.
49. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet*. 2006;368:1696-705.
50. Inzucchi SE, McGuire DK. New drugs for the treatment of diabetes. Part II: Incretin-based therapy and beyond. *Circulation*. 2008;117:441-50.
51. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-100.
52. Wajsborg E, Tavaría A. Exenatide: clinical aspects of the first incretin-mimetic for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:135-42.
53. Puig M, Fernández C, Rueda S. *Diabetomecum 2008: terapia basada en incretinas: análogos de GLP-1, incretina miméticos e inhibidores de DPP-IV*. Mallorca (España): Publicaciones Pemanyer; 2008. p. 59-68.
54. Rabasa-Lhoret R, Chiasson JL. *International book of diabetes mellitus: α -glucosidase inhibitors*. 3rd ed. Chichester (England): John Wiley & Sons Ltd.; 2004. p. 901-14.
55. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet*. 2002;359:2072-7.
56. Garber AJ. *International book of diabetes mellitus: metformin and other biguanides: pharmacology and therapeutic usage*. 3rd ed. Chichester (England): John Wiley & Sons Ltd.; 2004. p. 851-69.
57. Bakris G, Viberti G, Weston WM, Heise M, Porter LE, Freed MI. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type II diabetes. *J Human Hypertens*. 2003;17:7-12.
58. Mughal MA, Memon MY, Zardari MK, Tanwani RK, Ali M. Effect of acarbose on glycemic control, serum lipids and lipoproteins in type 2 diabetes. *J Pak Med Assoc*. 2000;2:33-8.