

Artículo de revisión

Nuevos hipoglucemiantes orales y riesgo cardiovascular. Cruzando la frontera metabólica

Belén Dalama* y Jordi Mesa

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona, España

Palabras clave:

Diabetes mellitus tipo 2
Inhibidor del cotransportador
de sodio-glucosa tipo 2
Enfermedad cardiovascular

Keywords:

Type 2 diabetes mellitus
Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor
Cardiovascular disease

RESUMEN

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 son una nueva clase de hipoglucemiantes orales que aumentan de la excreción urinaria de glucosa independientemente de la secreción de insulina. Sin embargo, este mecanismo aparentemente sencillo conduce a efectos metabólicos indirectos más complejos. Los resultados clínicos demuestran su efectividad en el control de la glucemia, pues reducen la glucohemoglobina y, al mismo tiempo, logran una disminución del peso corporal y de la presión arterial sistólica. Esta revisión proporciona una visión general de la evidencia disponible hasta el momento sobre el mecanismo de acción, la eficacia y la seguridad, así como otros factores de riesgo más allá de la glucosa que se podría modular de manera positiva con los fármacos comercializados actualmente. Datos recientes sobre la empagliflozina que muestran un beneficio cardiovascular específico obligan a actualizar el conocimiento de esta nueva clase terapéutica para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

New Oral Hypoglycemic Agents and Cardiovascular Risk. Crossing the Metabolic Border

ABSTRACT

Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors are a novel pharmacological class of oral hypoglycemic agents that lower glucose levels by increasing renal glucose excretion in an insulin-independent manner. However, this seemingly simple mechanism has more complex indirect metabolic effects. The results of randomized clinical trials have shown that these inhibitors effectively lower blood glucose and glycated hemoglobin levels without increasing the risk of hypoglycemia and, at the same time, also reduce bodyweight and systolic blood pressure. In this review, we describe the mechanism of action, efficacy, and safety of currently marketed drugs, as well as other risk factors besides glucose that can potentially be modulated positively. Recent data on empagliflozin showing a significant cardiovascular benefit have compelled us to update knowledge of this new therapeutic class for the treatment of type 2 diabetes.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se asocia a un elevado riesgo cardiovascular y, dadas las proporciones epidémicas a las que está llegando¹, las distintas guías de manejo ponen de relieve la necesidad de prevenir y reducir las complicaciones cardiovasculares mejorando el control glucémico, especialmente en las etapas precoces de la enfermedad². El objetivo general del tratamiento es mantener la glucemia lo más cerca posible de la normalidad con el

fin de prevenir o retrasar la aparición de complicaciones microvasculares y macrovasculares.

Los fármacos que disminuyen o regulan la glucosa se han incrementado en los últimos años y, a consecuencia de ello, el tratamiento de la DM2 se ha vuelto cada vez más complejo y cambiante. Las actuales recomendaciones hacen hincapié en la individualización de los objetivos glucémicos, y en la mayoría de las ocasiones son necesarias combinaciones de distintos fármacos con diferentes mecanismos de acción para aproximar la glucohemoglobina (HbA_{1c}) a la proporción aconsejada del 7,0% y, dependiendo del tipo de paciente, con objetivos más o menos estrictos.

Como primera línea de tratamiento, se recomienda la metformina, seguida de manera individualizada de una sulfonilurea, la pioglitazona, un inhibidor de la dipeptidil peptidasa tipo 4, un

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.07.030>

* Autor para correspondencia: Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Pg. Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona, España.
Correo electrónico: bdalama@vhebron.net (B. Dalama).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2016.07.029>

0300-8932/© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Abreviaturas

DM2: diabetes mellitus tipo 2
HbA_{1c}: glucohemoglobina
HGO: hipoglucemiantes por vía oral
IAM: infarto agudo de miocardio
iSGLT2: inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2
PAS: presión arterial sistólica
SGLT: cotransportador de sodio-glucosa
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona

análogo del péptido similar al glucagón tipo 1 o insulina. Sin embargo, cada uno tiene sus propios efectos secundarios y sus limitaciones, como el aumento del riesgo cardiovascular por efecto cardiaco directo en el preconditionamiento isquémico con las sulfonilureas³, la ganancia ponderal y las hipoglucemias con la insulina y el riesgo de insuficiencia cardiaca con pioglitazona. En el caso de las terapias incretínicas, el inconveniente principal es que una sustancial proporción de pacientes serán no respondedores⁴. Por lo tanto, el desarrollo de nuevas terapias debe basarse en minimizar estos fenómenos reduciendo la hiperglucemia de un modo eficaz y persistente.

La reciente incorporación del nuevo grupo terapéutico de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2) ha supuesto una gran oportunidad de revisión conceptual del tratamiento de la DM2. Son agentes reductores de la glucosa que, mediante la inducción de glucosuria, reducen la glucemia, el peso y la presión arterial, un efecto triple único entre los agentes hipoglucemiantes por vía oral (HGO). Además, su mecanismo de acción no depende de la función beta pancreática o la resistencia a la insulina, y puede mejorar indirectamente tanto la función de la célula beta como la acción de la insulina debido a su potencial para reducir el fenómeno de la glucotoxicidad.

El triple efecto de este nuevo grupo terapéutico en los factores de riesgo, junto con el inesperado beneficio que se ha demostrado de la empagliflozina en la mortalidad cardiovascular, hace de este un grupo de fármacos especialmente atractivo para el cardiólogo clínico. En esta revisión se resumen los datos disponibles de esta nueva clase de terapia para la DM2.

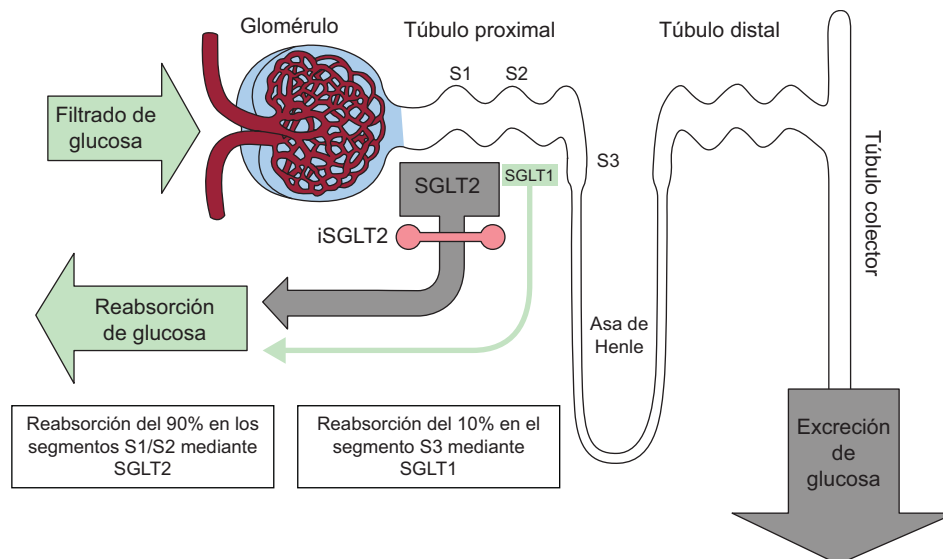


Figura 1. Localización de los cotransportadores de sodio-glucosa renales y mecanismo de acción de los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT2). SGLT: cotransportador de sodio-glucosa.

PAPEL DEL RIÑÓN EN EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

Además de regular el metabolismo glucídico mediante el filtrado glomerular y la reabsorción de glucosa en los túbulos contorneados proximales, contribuye a través de la neoglucogénesis a la liberación de glucosa en el organismo. En ayunas, aunque el hígado es el órgano principal, la contribución renal es de un 20–25%. En cambio, en el periodo posprandial, la neoglucogénesis renal aumenta ostensiblemente y es origen del 60% de la liberación endógena de glucosa, lo que facilita la reposición de las reservas hepáticas de glucógeno.

En el adulto sano se filtran diariamente alrededor de 160–180 g de glucosa, del que reabsorbe más del 99% desde el túbulo contorneado proximal a los capilares peritubulares mediante dos proteínas denominadas cotransportador de sodio-glucosa (SGLT): SGLT2, expresada en los segmentos anteriores S1 y S2 del túbulo y SGLT1 en el segmento S3, pero mucho más abundante en los enterocitos de la mucosa intestinal. El SGLT2 se encarga de la mayor parte de la reabsorción de la carga tubular de glucosa (90%) mediante transporte activo contra gradiente dentro del túbulo proximal. La glucosa residual se reabsorbe en la parte más distal del túbulo a través de SGLT1 (10%)⁵ (figura 1).

En la DM2, como mecanismo adaptativo a la hiperglucemia, la expresión y la actividad de SGLT2 están aumentadas en las células epiteliales del túbulo para minimizar la glucosuria, pero se traduce en una reabsorción continua de glucosa incluso en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas⁶. Asimismo su liberación endógena mediante la neoglucogénesis renal se triplica respecto a los no diabéticos⁷. De este modo, los procesos renales, tanto de reabsorción como de producción, representan una mala adaptación en el paciente con DM2 que contribuye a la hiperglucemia e incrementa la glucotoxicidad. La posibilidad de intervenir con los iSGLT2 en estos defectos fisiopatológicos ha supuesto la reconsideración del riñón no solo como víctima de la DM2, sino como un aliado en su tratamiento.

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR RENAL DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2

Actualmente se comercializan tres fármacos: la dapagliflozina, la empagliflozina y la canagliflozina.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/5620954>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/5620954>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)