

Sulfonilureas....más allá del control metabólico

Las sulfonilureas han sido largamente utilizadas en el tratamiento de los pacientes diabéticos tipo 2, y ello les hacen ocupar la posición central en muchas guías de tratamientos internacionales.

Recientemente las dudas han aumentado con respecto a posibles efectos adversos asociados con el uso de estos agentes.

Las sulfonilureas tienden a desarrollar hipoglicemia, aceleran la apoptosis y el agotamiento de las células beta y alteran la función endotelial con un riesgo aumentado para las complicaciones isquémicas Aunque debido a la heterogenicidad intrínseca de la patogénesis de la diabetes tipo 2 las sulfonilureas permanecen como una opción terapéutica.

La selección cuidadosa de una sulfonilurea debe realizarse en base a su eficacia, seguridad, conveniencia, especificidad por los tejidos, y neutralidad con respecto a la célula beta.

El reciente aumento en la incidencia de la Diabetes tipo 2 depende grandemente del aumento de la prevalencia de la Obesidad, la cual está estrechamente asociada con la resistencia a la insulina.

La mejoría en la sensibilidad a la insulina es considerada el blanco primario para la prevención y tratamiento de la diabetes. Aunque la resistencia a la insulina no explica completamente el desarrollo de la diabetes, debido a que en la patogénesis de la enfermedad se incluye también la falla en la función de la célula beta.

La estimulación de la secreción de insulina mediada por glucosa fue la primera medida farmacológica para el tratamiento de la Diabetes tipo 2, heredada por la introducción de las sulfonilureas dentro de la farmacopea antidiabética hace más de 50 años..

Inicialmente sintetizada por Rhone- Poulenc, la primera sulfonilurea VK-57 (ó 2254 RP) fue probada en la sección de enfermedades infecciosas de Hospital Montpellier en 1942, por Marcel Janbón.

Años más tarde, Auguste Loubatiers demostró la neoformación de gránulos de insulina en células beta de ratas, después del tratamiento con el compuesto.

Después de estos experimentos iniciales, el tratamiento con sulfonilureas se ha mantenido como el principal método farmacológico para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 por muchas décadas debido a su eficacia, limitados efectos colaterales(principalmente hipoglicemia), y bajo costo. Mas recientemente su fácil administración se ha mejorado con las formulaciones de una sola vez al día.

Las sulfonilureas son las drogas antihiperглиcémicas mas ampliamente usadas para el tratamiento de la DMT2. En este caso, la hipoglicemia representa la principal preocupación clínica.

Jennings et al. Reportaron que por encima del 20% de los pacientes tratados con sulfonilureas tuvieron síntomas sugestivos de hipoglicemia aunque no fueron comprobados por la determinación de glicemia plasmática.

Durante el primer año del UKPDS, la hipoglicemia ocurrió por lo menos en 30% de los pacientes tratados con Glibenclamida, una presentación similar a lo observado en los individuos tratados con insulina.

Durante el período de 10 años de seguimiento, la incidencia anual de pacientes que experimentaron al menos un evento hipoglicémico fue de:

- Clorpropamida: 11%
- Glibenclamida: 17,7%
- Insulina: 36,5%

El riesgo relativo de hipoglicemia severa en el UKPDS es menos del 27% observado en los pacientes tipo 1 tratados intensivamente en el DCCT.

La hipoglicemia en la DMT2 tiende a ser más común en los ancianos y en los pacientes tratados con polifarmacia.

Las sulfonilureas de acción prolongada como la Clorpropamida y la Glibenclamida, son las que causan mas hipoglicemias..

La variación del riesgo de hacer hipoglicemia es una consecuencia de las diferencias en la duración, dosis y potencia de la acción de los agentes hipoglicemiantes.

Aunque la larga duración de la acción, también es característica de la Glimepirida, tiene menos reacciones hipoglicémicas comparada con la Glibenclamida (105 v.s. 150 episodios) los cuales fueron registrados durante un estudio de 1 año de duración realizado en 1044 pacientes diabéticos tipo 2, posiblemente debido a una mejor modulación en la liberación de la insulina, en respuesta a las concentraciones plasmáticas de glucosa.

Recientemente la comparación cabeza a cabeza de 2 sulfonilureas diseñadas para la administración de una vez al día, fue realizada bajo las condiciones de la clínica práctica diaria.

845 pacientes diabéticos tipo 2 fueron randomizados para Gliclazida MR 30 a 120mgs/día ó a Glimepirida 1 a6mgs/día, como monoterapia o en combinación con su tratamiento habitual (metformina ó inhibidor de alga glucosidasa) de acuerdo a un diseño doble ciego, durante 27 semanas, en grupos paralelos.

La A1c disminuyó similarmente en ambos grupos de 8,4% a 7,2% en el grupo GliclazidaMR y de 8,2% a 7,2% en el grupo Glimepirida.

No obstante, la hipoglicemia con niveles menores de 3mmol/ ocurrieron significativamente menos frecuentes con Gliclazida MR (3,7% de los pacientes) comparados con Glimepirida (8,9% de los pacientes) P= 0.003. Interesantemente, los mismos resultados fueron obtenidos en individuos mayores o menores de 65^a.

La mejoría en el control de la glicemia está asociada con algunos grados de ganancia de peso corporal, un efecto colateral que es común en muchos tratamientos antidiabéticos que incluyen insulina, tiazolidenodionas y sulfonilureas. De estas tres opciones las sulfonilureas se asocian con menor aumento de peso.

En el UKPDS, después de 10 años de seguimiento, el promedio de ganancia de peso corporal cambió de un mínimo de 1,7 Kgs para la Glibenclamida a un máximo de 2,6Kgs para la Clorpropamida.

Otros estudios han reportado moderados cambios en el peso corporal también en pacientes diabéticos tipo 2 insulino-resistentes.

En un grupo Méjico-Americanos, durante un período de tratamiento durante 14 semanas con Glimepirida fue asociado con una ganancia de 2,3 Kgs de peso corporal y no fue diferente de los 2,1 Kgs de peso en aquellos tratados con Glibenclamida.

Con la Glimepirida se ha observado que es neutral con respecto al peso corporal, y una reducción de peso ha sido reportado por algunos autores.

La neutralidad sobre el peso corporal ha sido reportado con otras sulfonilureas, particularmente con las preparaciones de una sola vez al día tales como la Glipizida XR y la gliclazida MR.

En el estudio GUIDE (Glimepirida v.s. Gliclazida MR) durante un período de seguimiento de 27 semanas, el peso corporal se mantuvo estable con pequeños cambios desde:

- 83,1 a 83,6 Kgs para Gliclazida MR, y desde
- 83,7 a 84,3 Kgs para la Glimepirida.

En resumen, estos hallazgos pueden sugerir que la ganancia de peso en respuesta a la terapia con sulfonilureas ha sido sobrenfatizada, y que agentes de choque más precisos pueden permitir un fácil control de peso aun en pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso.

Las sulfonilureas representaron el principal método terapéutico en el UKPDS. Con el uso de la Glibenclamida y Clorpropamida se observó una mejoría en el control de la glicemia y un significativo impacto sobre el desarrollo de eventos y complicaciones asociadas con diabetes.

La mejoría en el control de la glicemia estuvo asociado con un incremento inicial en el índice de función de la célula beta en el análisis del modelo homeostático, que fue seguido por un reducción progresiva y lineal.

Interesantemente la disminución en la función de la célula beta fue paralelo al deterioro progresivo del control de la glicemia, apareciendo rápidamente la hipótesis de que es la pérdida de la función de la célula beta la que influencia la historia natural de la enfermedad, y más aún, se deben buscar tratamientos capaces de proteger la célula beta. La pérdida de la masa y función de la célula beta ha aumentado la preocupación respecto al uso de las sulfonilureas para el tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2 debido a que los estudios han observado que estos agentes pueden inducir apoptosis en líneas de células beta e islotes de roedores.

Estudios realizados recientemente en islotes humanos aislados han analizado el efecto de la Glibenclamida, así como también de los secretagogos no sulfonilureas como la repaglinida y la nateglinida en la apoptosis de la célula beta.

La Glibenclamida indujo en 2.09 y 2.46 veces el aumento en la apoptosis de la célula beta, aunque la repaglinida no alteró el número de células beta apoptóticas.

A bajas concentraciones, Nateglinida no induce apoptosis de las células beta, aunque un incremento en 1.49 veces en el número de células beta apoptóticas se observó con altas concentraciones.

En los laboratorios del Departamento de Endocrinología y Metabolismo de la Universidad de Pisa, Italia, analizaron el contenido de insulina, la liberación de insulina estimulada por glucosa, apoptosis de los islotes y la expresión del RNA mensajero de la insulina y del transportador Glut-1 en cultivos de islotes humanos aislados, en presencia de concentraciones terapéuticas de Glimepirida (10umol/L), Glibenclamida (10umol/L) ó Clorpropamida (600umol/L).

El contenido de Insulina disminuyó significativamente después de cultivarse con las 3 sulfonilureas. La respuesta de la insulina a la glucosa fue preservada en los islotes cultivados con Glimepirida, pero no así en los islotes que fueron preincubados con Glibenclamida o Clorpropamida.

Estas alteraciones fueron revertidas durante una incubación adicional durante 48 horas libres de drogas.

Estudios cuantitativos de reacción en cadena de la transcriptasa de polimerasa han observado, que comparados con islotes controles, las células preincubadas con Glibenclamida o Clorpropamida tienen un aumento en la expresión del UNAM de la insulina sin cambios en la expresión del transportador de la Glucosa tipo 1 (Glut-1).

Estas observaciones indican que puede existir diferencias entre las sulfonilureas con respecto a la función y supervivencia de los cultivos de islotes humanos.

Trasladar estos resultados a condiciones in vivo es difícil de establecer. En el UKPDS, por ejemplo, la pérdida de la función de las células beta no fue única para las sulfonilureas, pero ocurrió con la misma tasa de disminución en pacientes diabéticos tipo 2 con Metformina o en tratamiento convencional (principalmente dieta), sugiriendo que otros factores han trabajado.

El factor más aparente es la hiperglicemia per se, así como su aumento concomitante. El efecto tóxico de la hiperglicemia ha sido bien documentado. En estudios iniciales se han observado que la incubación de islotes humanos, en presencia de 22,2 mmol/L de glucosa está asociado a un significativo stress oxidativo y una falla acentuada de la liberación de insulina estimulada por glucosa. Estas alteraciones pueden ser completamente revertidas con la incubación concomitante con un compuesto antioxidante como el Glutathione.

Estos compuestos pueden exhibir un efecto antioxidante similar que puede tener una acción beneficiosa en prevenir la pérdida de la función de la célula beta, semejantemente ellos pueden apagarse para mantener un control persistente de la glicemia.

La evidencia indica que la hiperglicemia origina Radicales Libres que son mediadores de las complicaciones de la diabetes. Estudios recientes demuestran que la hiperglicemia induce una sobreproducción de aniones superóxidos que es el primero y principal evento en la activación de todas las vías incluidas en la patogénesis de las complicaciones diabéticas.

La sobreproducción de superóxidos se acompaña de un aumento en la generación de ON, y consecuentemente en la formación de Peroxinitritos, y por activación de la polipolimerasas conlleva a la activación de vías que se incluyen en la patogénesis de estas complicaciones diabéticas.

Este proceso origina una disfunción endotelial aguda y activación del proceso inflamatorio en los vasos sanguíneos del diabético que convincentemente contribuye con el desarrollo de complicaciones.

La disponibilidad de un compuesto que simultáneamente disminuya la hiperglicemia, restaure la secreción de insulina e inhiba el stress oxidativo producido por las altas concentraciones de glicemia, se convierte en un prospecto terapéutico interesante para la prevención de las complicaciones vasculares de la diabetes.

La Gliclazida es conocida como un barredor de radicales libres. Un estudio reciente investigó cuando la Gliclazida puede proteger a las células beta pancreáticas del daño oxidativo.

150 micromoles/L de Peróxido de Hidrógeno reducen la viabilidad de las células beta de los ratones MIN6 a 29%. La adición de 2 $\mu\text{mol/l}$ de Gliclazida protege las células del MIN6 de la muerte celular inducida por H_2O_2 a 56%. En forma contraria la Glibenclamida no tiene efecto significativo. El análisis de la cromatina nuclear reveló que la viabilidad preservada por la Gliclazida fue a través de la inhibición de la apoptosis.

El peróxido de hidrógeno induce la expresión del gen antioxidativo heme oxigenasa 1 y los genes de stress A20 y p21 (CIP1/WAF1) que fueron suprimidos por la gliclazida.

La incubación de islotes humanos en presencia de concentraciones terapéuticas de Gliclazida, fue asociada, comparado con Glibenclamida, con una reducción significativa

en el contenido de nitrotyrosina, que es un marcador de la generación de peroxinitritos, así como también de la apoptosis.

Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina por su unión al receptor de sulfonilureas, una subunidad del complejo de canales de K/ATP. Esta unión lleva al cierre del canal provocando un cambio en el voltaje de la membrana en la célula beta y provocando un paso de los iones calcio, produciéndose la exocitosis de los gránulos de insulina.

Las distintas sulfonilureas presentan diferentes reacciones cruzadas con los canales de K/ATP cardiovasculares. Los agentes farmacológicos que cierran estos canales se oponen al preconditionamiento isquémico, y este efecto ha aumentado debido al posible efecto deletéreo del tratamiento con sulfonilureas con respecto a la mortalidad cardiovascular.

Recientes estudios en humanos soportan la interferencia de algunas sulfonilureas sobre la función cardíaca bajo condiciones de isquemia. Tal es el caso, que en respuesta durante la prueba de stress con Dipyridamol los pacientes diabéticos tipo 2 tratados con Glibenclamida, comparados con los que reciben insulina tienen peor respuesta en la función miocárdica cuando se analizan ecocardiográficamente.

Más recientemente Lee y Chou observaron la protección del preconditionamiento en pacientes diabéticos tipo 2 tratados con Glimepirida, pero no cuando se usó Glibenclamida.

El efecto a corto y largo plazo del tratamiento con Glibenclamida y Gliclazida sobre la hiperemia reactiva postisquémica ha sido evaluada en pacientes diabéticos tipo 2.

Un estudio cruzado, doble ciego, randomizado utilizando Gliclazida 80mg BID y Glibenclamida 5mg BID fue realizado en 15 pacientes diabéticos tipo 2. La reactividad fue medida después de 5 minutos de isquemia, por Plestimografía antes y después de 4 semanas de tratamiento.

Después de la administración inicial de Gliclazida y Glibenclamida, la hiperemia reactiva no se vio influenciada por ellas, aunque después de 4 semanas de tratamiento, la Glibenclamida indujo una significativa reducción en la hiperemia reactiva ($p=0.004$) de $26.4 \pm 7.0 - 6.9$ a 21.9 ± 7.6 ml.min, mientras que la Gliclazida no produjo una reducción de la hiperemia reactiva (23.9 a 23.3).

Aunque estas diferencias más probablemente se basen en las diferentes uniones al receptor de las sulfonilureas, otros mecanismos pueden contribuir a este efecto protector.

Muchos estudios han observado que la Gliclazida no solo disminuye los niveles de glicemia, sino que también posee propiedades hemorreológicas. Clínicamente la Gliclazida disminuye la reactividad plaquetaria, estimula la síntesis de protacina endotelial y aumenta la fibrinólisis.

En estudios clínicos, los efectos benéficos de la Gliclazida sobre las plaquetas se han relacionado con una reducción en el stress oxidativo. Los parámetros oxidativos han sido analizados en 44 pacientes diabéticos tipo 2 durante 10 meses de tratamiento con sulfonilureas.

La administración de Gliclazida en forma Standard ó MR a pacientes diabéticos tipo 2 conllevó a una disminución en los 8-isoprostanos, un marcador de la oxidación lipídica, y a un aumento en los parámetros antioxidantes del plasma total, capacidad antioxidante, superóxido dismutasa y tioles. Esta propiedad de barredora de radicales libres de la Gliclazida se relaciona con el único anillo aminoazbicyclooctano unido dentro de esta sulfonilurea.

El análisis preciso del volumen arrollador de literatura sobre las sulfonilureas sugiere que podemos manejar una mejor elección para decidir cual sulfonilurea utilizaremos en nuestros pacientes diabéticos tipo 2. Para ello, hay datos que sugieren que algunas de estas drogas pueden brindar control glicémico persistente, limitando el riesgo de hipoglicemia y de ganancia de peso..

Las sulfonilureas de una sola vez al día como la Gliclazida MR y la Glimepirida pueden tener menos interferencia con la vasculatura, asegurando neutralidad en la función endotelial y protegiendo el efecto del preacondicionamiento isquémico. Al final de esto, lo último que se ha observado es que exhiben efectos hemorreológicos que junto con una acción antioxidante pueden brindar un beneficio antiaterogénico. Más fascinante aún como las propiedades antioxidantes de la Gliclazida que puede disminuir la carga de estimulación a largo plazo de la célula beta defectuosa que se presenta durante los años de duración de la diabetes.

Aunque muchos de los datos disponibles son de naturaleza experimental, el uso de cualquier medida terapéutica se debe basar en lo posible sobre la evidencia clínica.

Nosotros no tenemos aún esa evidencia, pero estudios en evolución nos pueden brindar tal evidencia, como es el caso del estudio ADVANCE (The Action in Diabetes on Vascular Disease).-

Dr.Roberto García Pereira
Unidad de Diabetes
Hospital de Carúpano

BIBLIOGRAFIA:

- Jennings,AM. Diabetes Care 1989;12:203-208
- S.del Prato.Metabolism Clinical and Experimental.55(Suppl 1);2006:S20-S27
- UKPDS33.Lancet.1998;352:837-853
- UKPDS24.Ann.Intern.Med.1998;128:165-175
- UKPDS Study Group.Diabetes 1995;44:1249-1258
- Efanoba IB,et al.J.Biol.Chem.1998;273:33501-33507Poitout V., Robertson RP.Endocrinology.2002;143:339-342
- A.Ceriello. Metabolism Clinical and Experimental.55(Suppl 1);2006:S10-S15
- K.M.Shaw.Metabolism Clinical and Experimental.55(Suppl 1);2006:S6-S9
- R.C.O'Brien et al. Journal of Diabetes and Its Complications.14(2000)201-206
- T.Shimoyama et al.Metabolism Clinical and Experimental. In Press
- J.C.Mamputu et al.Metabolism Clinical and Experimental. In Press.