

Efectele cardiovasculare ale medicației antidiabetice

L. David

Department of Cardiac Emergency and Rhythm Disorders, Institute of Cardiology
29, N. Testemitanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37369562264. E-mail: likadav27@yahoo.com

Manuscript received February 28, 2012; revised April 02, 2012

Cardiovascular effects of antidiabetic medication

This article is a review of the current evidence of the cardiovascular (CV) effects of antidiabetic agents. Metformin has been demonstrated to reduce CV disease risk, especially in overweight diabetic patients. Some sulfonylureas increase CV risk by preventing protective ischemic cardiac preconditioning. Meglitinides effects are similar to those of sulfonylureas. Glitazones are unsafe in NYHA class III or IV. Rosiglitazone increases risk of myocardial infarction and death, while pioglitazone didn't show a negative effect on CV events. The long-term effects of alpha-glucosidase inhibitors on CV morbidity/mortality are less well known. The GLP-1 appears to present positive inotropic effects. DPP-4 inhibitors impact on the CV system seems to be neutral. Beneficial effects of insulin on macrovascular complications are inconsistent and may be negated by high risk of hypoglycemia which in turn increases adverse CV events. While glitazones, sulfonylureas, and insulin are associated with weight gain, DPP-4 inhibitors are considered weight neutral and metformin can be weight neutral or associated with a small weight loss. GLP-1 receptor agonists result in weight loss. Physicians should weight the cardiovascular risk against potential benefits when prescribing antidiabetic medications.

Key words: antidiabetic drugs, cardiovascular effects.

Сердечно-сосудистые эффекты антидиабетических средств

В данном обзоре освещены современные данные о сердечно-сосудистых (СС) эффектах антидиабетических средств. Метформин снижает риск СС заболеваемости и смертности, особенно у лиц с повышенным весом. Некоторые представители сульфонил мочевины способствуют повышению СС риска за счет подавления механизма ишемического прекодиционирования. Меглитиниды действуют аналогично сульфонилмочевине. Глитазоны противопоказаны больным с сердечной недостаточностью. Росиглитазон увеличивает риск развития инфаркта миокарда и смерти, в то время как у пиоглитазона не отмечено отрицательное влияние на СС прогноз. Эффект ингибиторов альфа-гликозидазы на СС прогноз менее изучен. Инкретин миметики имеют положительный инотропный эффект, в то же время ингибиторы ДПП-4 не влияют на СС систему. Положительный эффект инсулина на макроваскулярную патологию последние годы подвержен сомнению. Одной из возможных причин считается высокая вероятность гипогликемии, которая неблагоприятно влияет на СС риск. Глитазоны, сульфонилмочевина, инсулин способствуют повышению веса, ингибиторы ДПП-4 имеют нейтральное влияние, метформин несколько снижает вес, в то время как инкретин миметики обуславливают потерю веса. Потенциальные сердечно-сосудистые эффекты антидиабетических средств должны всегда учитываться при лечении больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: антидиабетические средства, сердечно-сосудистые эффекты.

Prevalența diabetului zaharat (DZ) este în continuă creștere pe glob, iar costurile pentru tratamentul bolii și al complicațiilor acesteia par să domine în cheltuelile destinate sănătății publice. DZ tip 2 constituie 90% din populația diabetică, iar boala cardiovasculară este cea mai frecventă cauză de morbiditate și mortalitate la acești subiecți. Mortalitatea cardiovasculară (CV) este de 4 ori mai înaltă la persoanele cu diabet față de semenii celor nediabietici [1].

Hiperglicemia, marker clinic definitoriu al DZ, are o acțiune nocivă asupra sistemului cardiovascular. Datele literaturii de specialitate indică o relație lineară strânsă între nivelul glicemiei și evenimentele CV. Hiperglicemia cronică contribuie la dezvoltarea și progresarea aterosclerozei prin diferite mecanisme moleculare și celulare, manifestate prin generarea sporită a produșilor de glicozilare, stresul oxidativ, disfuncția endotelială, perturbarea vasodilatării, toate provocând o afectare vasculară și evenimente trombotice. În acest context, intervențiile axate pe corectarea glicemiei ar trebui să influențeze pozitiv prognosticul cardiovascular. Totuși, rezultatele trialurilor clinice nu au adus dovezi convingătoare pentru reducerea evenimentelor CV ca urmare a corectării

și controlului glicemiei. Printre cauzele invocate, pe lângă hipoglicemie, asociată controlului strict la glicemiei, a fost sugerat efectul nefavorabil al agenților antidiabetici asupra morbidității/mortalității CV. Recent câteva studii au relatat impactul dezavantajos al unor medicamente hipoglicemizante asupra prognosticului CV la bolnavii cu DZ [2, 3, 4].

Tratamentul DZ implică: 1) agenți care stimulează celulele *beta* pancreatice pentru a produce insulină; 2) remedii care reduc insulinorezistența și asigură acțiunea eficientă a insulinei. Atunci când aceste medicamente, inclusiv în combinații, nu mai sunt suficiente în corectarea hiperglicemiei, se impune asocierea insulinei.

Problema efectelor adverse CV ale agenților antidiabetici, posibilitatea însumării acestora în tratamentul prin asocieri și la administrare de lungă durată, influența nefastă asupra prognosticului CV constituie un subiect actual și deosebit de important. Vom trece în revistă efectele cardiovasculare ale celor mai utilizate remedii antidiabetice în scopul de a înarma medicul practician cu informația necesară și utilă la selectarea tratamentului oportun pentru diabeticul cu comorbidități CV.

Biguanidele

Biguanidele sunt cunoscute pe piața farmaceutică de aproape 60 de ani, iar Metformina este la moment unicul reprezentant disponibil al acestei clase în majoritatea țărilor. Metformina își exercită efectul de reducere a glicemiei prin supresia gluconeogenezei, combaterea insulinorezistenței și ameliorarea sensibilității țesuturilor (musculatura scheletică, țesutul adipos) la acțiunea periferică a insulinei. Monoterapia exercitată, administrând acest agent, contribuie la scăderea HbA1C și nu produce hipoglicemie [5].

Spre deosebire de alte remedii antidiabetice tratamentul cu metformină nu este însoțit de o creștere ponderală, ci poate duce la o scădere moderată în greutate. Meta-analiza unui șir de trialuri a relatat tendința reducerii tensiunii arteriale (TA) în cadrul terapiei cu metformină, explicată prin diminuarea insulinorezistenței, reducerea ponderală, ameliorarea disfuncției endoteliale.

Conform datelor literaturii de specialitate, pe lângă efectul hipoglicemic, metformina reduce statistic semnificativ, comparativ cu grupul de control, nivelul bazal și cel postprandial al trigliceridelor, LDL-colesterolului și crește nesemnificativ HDL-colesterolul în lipsa relației cu doza medicamentului și indicele masei corpului [6]. Este remarcată relația metforminei cu micșorarea riscului trombotic, exprimat prin inhibiția agregării plachetare, reducerea nivelului de fibrinogen, al factorului VII și al inhibitorului activatorului plasminogenului 1 (PAI 1) precum și accelerarea lizării trombusului, explicată prin influența biguanidei asupra structurii cheagului de sânge. Datele referitoare la efectul asupra markerilor inflamației variază, totodată, a fost remarcată ameliorarea funcției endoteliale la aplicarea acestui preparat [6].

Efectele CV benefice ale metforminei au fost reflectate în rezultatele studiului UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*). În cadrul studiului, care a evaluat subiecți obezi cu DZ tip 2, urmăriți timp de 10 ani, s-a relatat despre o reducere semnificativă pe termen lung a complicațiilor macrovasculare, inclusiv a infarctului de miocard cu 39%, a decesului de cauză CV – cu 50% și a accidentului vascular cerebral – cu 41% la pacienții care au administrat metformină. Complicațiile microvasculare au fost reduse cu 29% față de 16% în grupul tratat cu sulfonilureice (SU) sau insulină [7]. Rezultatele relatate de UKPDS au fost confirmate ulterior de alte studii. Analiza retrospectivă de date Saskatchewan Health Administrativ, însumând 12 000 de persoane cu DZ tip 2, a demonstrat că metformina reduce riscul de mortalitate CV și este asociat cu cea mai redusă rată de spitalizare din cauză CV non-fatală. Jonson JA și colab. au constatat o morbiditate mai mică la diabeticii cu insuficiență cardiacă tratați cu metformină, comparativ cu cei tratați cu SU [8]. Studiul PRESTO (*Prevention of Restenosis with Tranilast and its Outcomes*) a relatat o reducere de 28% ($p = 0,005$) a evenimentelor majore adverse (deces și infarct miocardic) în grupul de pacienți cu DZ tip 2 și boală CV, care au administrat metformină, fiind supuși coronaroplastiei [5]. Influența pozitivă asupra riscului CV (mortalitate generală și cardiovasculară, spitalizări de cauză CV) a metforminei față de SU a fost documentată și de stu-

diul DARTS (*The Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland*) [5]. Autorii din Danemarca, pe o populație de 107 806 de subiecți, care au administrat metformină sau alte preparate din clasa SU, au stabilit acțiunea benefică prioritară a biguanidei în ceea ce privește mortalitatea generală, cea CV și cea din cauze multiple (infarct miocardic, stroke, deces de cauză CV) [4]. Datele unor meta-analize au pus în evidență influența nefastă asupra prognosticului CV al tratamentului combinat cu metformină și glibenclamidă [9].

Din interacțiunile medicamentoase s-a observat că asocierea cu nifedipină sau furosemidă crește nivelul plasmatic al metforminei, iar digoxina, quinidina, triamterenul se pot influența reciproc cu metformina în competiția pentru sistemul de transport prin tubulii renali proximali [9].

Sulfonilureicele

DZ tip 2 are la bază mecanisme fiziopatologice complexe, reprezentate de insulinorezistența periferică și deficitul insulinosecretor al celulelor *beta* pancreatice, ultimul fiind definitiv în exprimarea clinică a bolii și evoluția sa progresivă. Stimularea insulinosecreției constituie mecanismul de acțiune al agenților din clasa SU, efectul hipoglicemiant fiind reflectat de nivelul glicemiei *a jeun*. Acțiunea SU asupra celulei pancreatice se realizează prin receptorii SUR1 cu închiderea canalelor de potasiu ATP-dependente, urmată de depolarizarea membranei celulare și deschiderea canalelor de calciu dependente de voltaj. Se produce astfel un influx de calciu, care acționează ca mesager secundar, declanșând fosforilarea proteinelor ce stimulează secreția de insulină prin exocitoza granulelor. Acțiunea asupra canalelor de potasiu ATP-dependente localizate extrapancreatic (în miocard prin receptorii SUR 2B, în mușchii striati prin receptorii SUR 2A) explică reacțiile adverse ale SU. În cord aceste canale sunt implicate în reacția de adaptare la ischemie și se deschid în condiții de ischemie, determinând dilatarea vaselor coronariene. Astfel, în contextul evenimentelor coronariene acute, însoțite de deficit de oxigen, agenții SU pot avea efect nociv prin închiderea canalelor de potasiu ATP-dependente și abolirea mecanismului protector de precondiționare ischemică. [5, 9].

Datele literaturii de specialitate relatează că agenții SU reduc fluxul coronarian în repaus, perturbă restabilirea funcției contractile a cordului după ischemia provocată, contribuie la lărgirea focarului de infarct, manifestă efect proaritm, abolesc fenomenul de precondiționare ischemică în experiment, sporesc mortalitatea precoce la pacienții diabetici cu IMA după angioplastie [5, 9, 10]. Efectul de atenuare a precondiționării ischemice de către glibenclamidă a fost confirmat în trialuri clinice [11].

Este important de subliniat că nu toate efectele adverse raportate pentru primii reprezentanți ai clasei SU pot fi extrapolate pe generațiile noi de agenți [15]. Spre exemplu glicemiridul este mai specific prin acțiune pentru pancreas și nu prezintă interacțiune cu canalele de potasiu ATP-dependente cardiovasculare [5, 9, 11].

Un efect nedorit asociat tratamentului cu SU este creșterea ponderală [5, 9, 10].

Influența SU asupra parametrilor lipidici este una modestă și se datorează, probabil, corectării nivelului glicemic. A fost demonstrat că SU reduc nivelul bazal și postprandial al trigliceridelor, pe când influența asupra altor indicatori ai profilului lipidic este inconsistentă, unele studii indicând reducerea HDL-colesterolului, iar altele – un efect neutru [5, 6, 9, 12]. Impactul SU asupra valorilor TA este puțin reflectat în literatura de specialitate, datele relatate de câteva studii mici, variind între lipsa de efect, creșterea tensiunii și a unei reduceri neimportante a TA sistolice și diastolice [12]. Se consideră că agenții din clasa respectivă nu posedă proprietăți antiinflamatorii și antiaterogenice. Totodată, există date că gliclazidul a demonstrat un efect antioxidant și o acțiune benefică asupra endotelului vascular [12].

Datele studiului UGDP (*The University Group Diabetes Program*), inițiat în 1960, care a raportat impactul nefavorabil al SU (tolbutamida, agent din prima generație) asupra mortalității CV la bolnavii diabetici, nu pot fi atribuite tuturor reprezentanților clasei respective [9]. Totodată, meta-analizele DARTS și MEMO (*Medicines Monitoring Unit*), publicate recent, au pus în evidență faptul că pacienții care au administrat SU în cadrul monoterapiei sau în asociere cu metformina, au prezentat morbiditate/mortalitate CV și mortalitate generală, semnificativ mai sporită față de subiecții care au administrat doar metformină [10]. Unii autori au relatat o mortalitate intraspitalicească cu 13% mai înaltă la diabeticii cu infarct miocardic acut, supuși coronaroangioplastiei în grupul subiecților care au administrat SU, față de cei care nu au luat acest medicament [9].

Gradul diferit de afinitate față de receptorii SUR1 și SUR2, caracteristic agenților SU din ultimele generații, determină o selectivitate antidiabetică mai înaltă a acestora, diminuarea efectelor CV și atenuarea influenței nefaste asupra prognosticului CV. Astfel, în analiza retrospectivă a prognosticului cardiovascular, la un an după infarctul miocardic acut suportat, Jorgenson C. și colab. au stabilit pe o cohortă de 9 876 de pacienți diabetici un risc de mortalitate/infarct miocardic non-fatal de 1,31, 1,19 și 1,03 pentru glibenclamid, glimepirid și gliclazid, respectiv, comparativ cu metformina [3]. Datele Registrului național din Danemarca, care a inclus 107 806 bolnavi cu DZ tip 2, urmăriți timp de 9 ani, indică faptul că monoterapia cu glibenclamidă, glimepiridă și glipizidă a influențat negativ asupra mortalității și riscului CV la acești subiecți, iar repaglinida și gliclazida au avut un efect asemănător cu metformina [4].

Meglitinidele

Meglitinidele constituie o clasă de insulinosecretogoge, care stimulează secreția de insulină prin mecanisme similare SU, dar se deosebesc de acestea din punct de vedere structural și farmacologic, fiind reprezentate de repaglinidă, derivat de acid benzoic, și nateglinidă, derivat de fenilalanină. Acești agenți acționează prin receptorii betacelulari SU, dar au un situs diferit de legare și sunt înalt selectivi pentru receptorii pancreatici, având o afinitate scăzută la nivel cardiac și musculară scheletică. Efectul asupra secreției insulinei se aseamănă cu

mecanismul fiziologic, este dependent de nivelul glicemiei și apare precoce după administrarea medicamentului cu o probabilitate scăzută de provocare a hipoglicemiei [5].

Datele literaturii de specialitate atestă lipsa acțiunii glinidelor asupra metabolismului lipidic și asupra valorilor TA [6]. Repaglinida a demonstrat un efect de ameliorare a funcției endoteliale și a redus progresarea îngroșării *intima-media*, în comparație cu glibenclamida, sugerând ideea că regularea glicemiei postprandiale ar avea un efect vasculoprotector la pacienții cu DZ tip 2 [5, 6]. Au fost remarcate reducerea PAI-1 și t-PA (activatorul tisular al plasminogenului), micșorarea trigliceridelor și supresia eliberării acizilor grași liberi în perioada postprandială, ca urmare a reglării fazei precoce de secreție a insulinei sub acțiunea glinidelor [5, 6]. Repaglinida a demonstrat efect favorabil asupra markerilor inflamației CV prin reducerea nivelului interleukinei-6 (IL6), proteinei C reactive hs (hs-CRP), moleculelor de adeziune intercelulară-1 (ICAM-1) și ameliorarea funcției endoteliale [6].

Siguranța CV în tratamentul de durată cu acești agenți rămâne încă incertă. Având în vedere impactul hiperglicemiei postprandiale asupra riscului CV, glinidele, ca și reglatori prandiali ai glicemiei, ar putea avea efecte benefice asupra riscului de evenimente CV. Autorii unui studiu au relatat o morbiditate sporită, în special, prin evenimente ischemice acute în grupul cu repaglinidă față de cel cu glibenclamidă la un an de tratament. Analiza retrospectivă a datelor a dovedit, însă, că subiecții din grupul care a administrat repaglinidă au atestat o afectare coronariană mai severă din start, astfel ajustarea rezultatelor conform mai multor parametri a diminuat riscul relativ pentru acest medicament [9]. Rezultatele studiului NAVIGATOR (*Nateglinide and Valsartan in Impaired Glucose Tolerance Outcomes Research*) publicate recent au arătat că la o supraveghere de 5 ani nateglinida nu a redus riscul cardiovascular (deces de cauză CV, infarct miocardic non-fatal, stroke, spitalizări din cauza exacerbării insuficienței cardiace), comparativ cu placebo și s-a asociat cu un risc sporit de hipoglicemie [13].

Tiozolidindionele

Această clasă de medicamente insulinosensibilizatoare, cunoscută ca și tiozolidindione (TZD), a apărut în anul 1997 și include 3 agenți: troglitazona (retrasă de pe piață datorită hepatotoxicității), pioglitazona și rosiglitazona. Ținta moleculară a TZD o reprezintă receptorii activați de proliferarea peroxizomului (PPAR), care sunt factori nucleari de transcripție și există în trei subtipuri (PPAR α , PPAR β , PPAR γ) cu distribuție tisulară diferită și efecte metabolice specifice. TZD cresc insulinosensibilitatea țesuturilor prin influența asupra expresiei unor gene, implicate în transportarea glucozei în țesuturi și metabolismul acesteia alături de inhibiția gluconeogenezei hepatice [5, 9, 14].

În cadrul studiilor clinice cu TZD s-a observat creșterea greutateii corporale cu 2-3 kg pentru fiecare reducere cu 1% a HbA1C, efect care se produce prin ameliorarea controlului glicemic și retenția de fluide, ambele fiind efecte dependente de doză. Deși există diferență între reprezentanții

clasei, tiozolidindionele cresc nivelul HDL-colesterolului, reduc trigliceridele și scad modest valorile TA [5, 6, 9]. A fost raportată creșterea LDL-colesterolului cu 10-15% sub acțiunea rosiglitazonei, însoțită, totodată, de mărirea dimensiunii particulelor ceea ce diminuează proprietățile proaterogene. Tratamentul cu pioglitazonă s-a asociat cu reducerea LDL-colesterolului [6]. Asocierea rosiglitazonei la metformină sau SU, timp de 12 luni, a avut nu numai efect hipoglicemic, dar a rezultat și în reducerea tensiunii arteriale, spre deosebire de terapia combinată cu metformină și SU [9]. Un grup de autori au relatat regresia importantă a grosimii *intima-media* a arterelor carotide și micșorarea semnificativă a nivelului seric al markerilor inflamației sub influența pioglitazonei [15]. Printre efectele nonglicemice ale TZD în literatura de specialitate sunt menționate acțiunea pozitivă asupra statutului procoagulant, îmbunătățirea funcției endoteliale, inhibiția proliferării celulelor musculare netede din peretele vascular, reducerea ratei de restenoză și reocluzie postangioplastie coronariană [6, 9, 12].

Tratamentul cu TZD este însoțit cu retenție de lichid și, în consecință, fiind prezente dezvoltarea edemelor periferice, creșterea masei corporale și avansarea insuficienței cardiace. Incidența edemelor periferice a variat între 3-5% în monoterapie cu TZD și a fost mai crescută în cazul asocierii acestora cu alte antidiabetice orale (6-7,5%) sau insulină (13-15%). În mecanismul de apariție a edemelor sunt incriminate retenția renală de sodiu și vasodilatația arterială periferică. Glitazona este contraindicată la subiecții cu insuficiență cardiacă congestivă, clasa NYHA III și IV și se recomandă respectarea prudenței la administrare subiecților cu această boală, respectiv, clasa I, II [5, 9, 14].

Meta-analiza a 42 de trialuri clinice, publicată în anul 2007 de Nissen S. și Wolski K., a raportat o creștere semnificativă a riscului de infarct miocardic și deces de cauză CV și o majorare (la limita semnificației) a mortalității generale în cazul tratamentului cu rosiglitazonă [2]. Au urmat un șir de alte meta-analize (inclusiv efectuate de aceiași autori), care au confirmat impactul nefavorabil al rosiglitazonei asupra incidenței infarctului miocardic [16]. În 2010 rosiglitazona a fost sustrasă de pe piața Europei și este utilizată cu restricții considerabile în SUA, problema efectelor adverse cardiovasculare rămânând deschisă.

Meta-analizele similare asupra rezultatelor studiilor cu pioglitazonă, un alt reprezentant al clasei TZD, nu au reușit să demonstreze creșterea riscului CV în cadrul tratamentului cu acest agent [15]. Trialul PROactive (*Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events*) pe un lot de 5 238 de subiecți cu DZ tip 2 și risc înalt de evenimente CV, a demonstrat că tratamentul cu pioglitazonă s-a asociat cu reducere semnificativă a punctului final secundar (deces, infarct miocardic non-fatal, stroke) la 3 ani de supraveghere. Analiza sublotului de bolnavi cu antecedente de infarct miocardic sau accident vascular cerebral a evidențiat efectul protector al pioglitazonei asupra prognosticului. În mai multe meta-analize publicate au lipsit datele despre creșterea riscului CV în urma tratamentului cu pioglitazonă [9, 14].

Astfel, dacă riscul de insuficiență cardiacă este un efect de clasă al TZD, atunci riscul de evenimente CV ischemice este atribuit în special rosiglitazonei. Unele efecte particulare asupra metabolismului ar putea explica impactul nesimilar al celor doi reprezentanți ai TZD referitor la prognostic: spre exemplu, pioglitazona reduce LDL-colesterolul, pe când rosiglitazona îl crește [14]. Așadar, glitazonele prezintă un spectru larg de efecte clinice, printre acestea unele fiind în favoarea și altele în detrimentul sistemului CV.

Inhibitorii alfa-glucozidazei

Această clasă de medicamente antihyperglicemice (reprezentată de trei substanțe: acarboza, vogliboza, miglitolul) acționează prin legarea reversibilă de enzimele alfa glucozidaze din „marginea în perie” a celulelor enterocitare, astfel că digestia și absorbția carbohidraților simpli se produce cu întârziere, lent la nivelul intestinului subțire (în loc să fie absorbiți rapid în duoden și porțiunea inițială a jejunului). Recent a fost descrisă încă o cale metabolică de acțiune a acestor agenți: cresc secreția de GLP-1 și reduc nivelul seric al DPP-4.

Capacitatea hipoglicemică a inhibitorilor de alfa-glucozidază este mai redusă în comparație cu cea a biguanidelor sau a SU și ei nu induc hipoglicemie. Cele mai frecvente efecte secundare cunoscute sunt disconfortul abdominal, flatulența, diareea [5, 9].

Efectele nonglicemice ale tratamentului cu acești agenți sunt exprimate printr-o ușoară scădere a nivelului *a jeun* sau postprandial al trigliceridelor și o modestă creștere a nivelului HDL-colesterolului, modificări nesemnificative ale TA. A fost documentată o reducere cu 50% a progresiei anuale a grosimii *intima-media* a arterelor carotide cu acarboză, fiind supravegheați timp de 3,9 ani [6].

Efectele acarbozei pe prognostic au fost evaluate în trialul dublu-orb, randomizat STOP-NIDDM (*Study To Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus*) pe un lot de 1419 subiecți cu prediabet și diabet non depistat, fiind raportate rezultate favorabile în reducerea riscului relativ de dezvoltare a DZ tip 2 cu 25%, scăderea riscului de apariție a noi cazuri de hipertensiune arterială – cu 34%, diminuarea riscului de oricare eveniment CV cu 49%, inclusiv a celui de infarct miocardic acut – cu 91% [5, 9]. Rezultate similare a demonstrat și o meta-analiză pe 7 trialuri de lungă durată „*The Meta-Analysis of Risk Improvement with Acarbose*” (MeRIA), care a raportat o reducere de 35% a riscului pentru primul eveniment CV cu acarboză față de placebo la pacienții cu DZ tip 2 declarat (prevenție cardiovasculară primară).

Datele literaturii de specialitate indică că acarboza nu interacționează cu digoxina, nifedipina, propranololul, warfarina.

Incretinele

Incretinele sunt o clasă mai nouă de medicamente antihyperglicemice, care include analogii de GLP-1 și inhibitorii dipeptidil-peptidazei-4. Mecanismul care stă la baza efectului incretinic este reprezentat de eliberarea imediată a hormonilor intestinali (GLP1 – glucagon-like peptide 1 și GIP – polipeptidul insulinotropic glucozo-dependent) din celulele L

intestinale ca răspuns la ingestia alimentară. Principala acțiune a GLP-1 este de a stimula secreția de insulină dependentă de glucoză, care se realizează prin interacțiunea cu receptorii specifici de la nivelul membranei celulare β pancreatice. Datorită prezenței receptorilor similari și la nivelul altor organe (endoteliu, cord, rinichi, plămâni, intestin, sistem nervos central și periferic) GLP-1 exercită o serie de efecte non-glicemice. GLP-1 are o durată de acțiune scurtă (2 minute), fiind inactivat de enzima DPP-4 (dipeptidil-peptidaza-4). Încercările de a exploata efectele GLP-1 în scopul obținerii unui control glicemic mai bun s-au materializat în dezvoltarea a două clase de agenți: 1) analogi sintetici de GLP-1 (incretin mimeticele), rezistenți la inactivare enzimatică a DPP-4 (exenatida, liraglutida) și 2) inhibitorii DPP-4 care, blocând enzima respectivă, prelungesc timpul de acțiune al GLP-1, acționând fiziologic asupra secreției glucozo-dependente de insulină și glucagon (sitagliptina, vildagliptina) [5, 9, 17].

Datele literaturii de specialitate în experiment și studiile clinice, indică că incretin-mimeticele și inhibitorii DPP-4 posedă proprietăți cardioprotectoare. GLP-1 are un efect benefic asupra miocardului hibernant, reduce dimensiunea focarului de necroză miocardică, îmbunătățește contractilitatea parietală regională în cordul ischemiat, ameliorează utilizarea glucozei de miocite, intensifică funcția ventriculului stâng și debitul cardiac, diminuează rezistența periferică sistemică [9, 17, 18]. Efectul protector în injuria de reperfuție a miocardului, micșorarea ariei infarctului miocardic, îmbunătățirea performanței cordului a fost demonstrată pentru agonistii GLP-1 și inhibitorii DPP-4 atât în experiment cât și în studii clinice.

Un grup de autori au relatat îmbunătățirea funcției de contracție a VS și a scorului de motilitate parietală regională la pacienții cu infarct miocardic acut la administrarea GLP-1 [17]. A fost raportat efectul benefic pe miocard al infuziei de GLP-1 în cadrul angioplastiei coronariene și în *by-pass*-ul aorto-coronarian [18]. Prin testul de stres ecocardiografic cu dobutamină pe un grup de pacienți cu diabet și boală coronariană a fost demonstrată ameliorarea funcției VS și a perfuziei coronariene, fiind aplicată terapia cu sitagliptină [17]. La bolnavii cu insuficiență cardiacă tratamentul cronic cu incretine a dus la ameliorarea funcției VS, îmbunătățirea capacității de efort și a calității vieții [17, 18].

În studiile clinice GLP-1 s-a demonstrat un efect benefic pe vasodilatația dependentă de endoteliu, ameliorarea disfuncției endoteliale și stabilizarea leziunilor aterosclerotice prin reducerea acumulării de monocite/macrofage în peretele arterial [17].

Tratamentul cu agonisti ai receptorilor GLP-1 a fost însoțit de o reducere substanțială, progresivă, susținută a masei corporale, dependentă de doza medicamentului. Impactul inhibitorilor DPP-4 asupra masei corpului este considerat unul neutru [5, 18, 19]. Influența asupra tensiunii arteriale nu este destul de clară: unii autori au indicat lipsa modificărilor, alții au relatat o reducere ușoară a nivelului tensiunii sistolice și diastolice [5, 6].

Datele literaturii de specialitate indică o acțiune neutră sau

ușor benefică a GLP-1 și a DPP-4 pe metabolismul lipidic cu o tendință de reducere al LDL-colesterolului și al trigliceridelor bazale și de creștere a HDL-colesterolului [6, 17, 18]. Autorii au remarcat că ameliorarea tensiunii arteriale și a indicilor lipidici au survenit precoce, după inițierea tratamentului, sugerând efectul nemijlocit al incretinelor și nu rezultatul reducerii ponderale. În același timp Klonoff și colab. au constatat ameliorarea evidentă a profilului lipidic bazal, care s-a dezvoltat în paralel cu reducerea ponderală, urmărită pe parcursul tratamentului cu exenatidă, timp de 3 ani [19]. O altă explicație pentru diminuarea semnificativă a nivelului postprandial al lipidelor (trigliceridele, acizii grași liberi) sub influența incretinelor a fost întârzierea golirii stomacului sau îmbunătățirea inhibiției lipolizei insulin dependente [17, 18].

Câteva studii au urmărit ameliorarea nivelului biomarkerilor de risc cardiovascular, inclusiv al PCR, adiponectinei, PAI-1, peptidei natrii-uretice în raport cu incretinele [6, 17]. Pornind de la riscul cardiovascular considerabil crescut la subiecții diabetici, aceste modificări ar putea avea relevanță clinică.

Efectele asupra morbidității și mortalității CV pe termen lung nu au fost suficient studiate și sunt puțin reflectate în literatura de specialitate. Studiile viitoare vor investiga dacă influența benefică a incretinelor pe factorii de risc au impact pozitiv pe prognostic și conduc la ameliorarea morbidității și mortalității CV.

Insulina

Insulina constituie o oportunitate terapeutică în DZ tip 2, la care se recurge, de fapt, atunci când controlul scontat al glicemiei nu poate fi realizat, aplicând medicația antidiabetică orală sau în condiții de urgențe medicale, când se impune o corectare promptă și un control strict al glicemiei. Insulina administrată exogen își exercită acțiunea pe fundalul unei stări de insulinorezistență caracteristică DZ tip 2. Astfel, efectele de vasodilatație ale insulinei prin creșterea NO în peretele vascular, inhibiția agregării plachetare, reducerea PAI 1, cunoscute din experiment în condiții normale, sunt modificate în prezența insulinorezistenței [5, 20].

În practica clinică este bine cunoscut efectul de creștere ponderală al insulinei [5, 6]. Insulina a demonstrat reducerea nivelului bazal și postprandial al trigliceridelor și, în același timp, un efect divers pe HDL-colesterol, care în unele cazuri a crescut, iar în altele nu s-a modificat [5, 6]. Analiza pe niște cohorte considerabile de bolnavi a dovedit o reducere neimportantă a valorilor TA, în urma unui tratament cu insulină, timp de 6 luni. În câteva publicații s-a relatat lipsa influenței insulinei asupra nivelului markerilor inflamației [6].

Datele literaturii de specialitate, privind impactul insulinei pe prognosticul cardiovascular, nu sunt suficient de numeroase, în același timp sunt variate și depind de contextul clinic al studiului. Astfel, trialul randomizat UGDP, care a evaluat efectele CV pe termen lung ale tratamentului cu insulină în diferite doze, a constatat că acesta nu a redus riscul de deces de cauză CV și efectul nu a fost influențat de doza aplicată [20]. Rezultatele studiului UKPDS au fost asemănătoare.

Totodată, controlul intensiv al glicemiei cu insulină la bolnavii diabetici cu infarct miocardic acut din studiul DIGAMI (*Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) a dus la reducerea mortalității în spital și ameliorarea supraviețuirii la 3,4 ani postinfarct [21]. În același timp, studiul DIGAMI 2 a relatat o rată sporită de evenimente CV non-fatale (infarct miocardic, stroke) la subiecții, care au administrat insulină timp de 2,3 ani postinfarct, față de cei sub tratament cu metformină (HR 1,73 $p = 0,0007$), dar nu a atestat un impact negativ pe mortalitatea CV. Extinderea supravegherii pentru 4,1 ani a constatat date similare [22]. Trialul *Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart*, care în cohorta generală a inclus 1425 de pacienți coronarieni diabetici, a stabilit că riscul de mortalitate CV la subiecții tratați cu insulină a fost 2,23 ($p = 0,006$), în comparație cu cei care au administrat antidiabetice orale, inclusiv primii au acuzat mai frecvent avansarea insuficienței cardiace [23]. Totodată, autorii substudiului UKPDS 34 au relatat o reducere semnificativă a ratei de infarct miocardic și a mortalității generale la supraveghere pe termen lung în grupul cu tratament intensiv, care a inclus și insulina [24]. Trialurile ADVANCE (*Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation*) și VADT (*Veterans Affairs Diabetes Trial*) nu au constatat beneficiul controlului intensiv al glicemiei cu insulină asupra complicațiilor macrovasculare, iar studiul ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*) a relatat sporirea mortalității de cauză CV și a celei generale. Una dintre meta-analizele recente ale acestor studii a arătat că controlul intensiv al glicemiei, deseori în asocieri, inclusiv cu insulină, ar putea fi inofensiv și reduce riscul pentru unele din punctele finale macrovasculare, cum ar fi infarctul miocardic [25]. Dovada efectului benefic al insulinei pe complicațiile macrovasculare rămâne la moment neconcludentă.

Câteva mecanisme potențiale ar putea contribui la efectele nocive raportate ale insulinei. Una dintre explicații ar fi hipoglicemia, care însoțește foarte frecvent tratamentul cu insulină. Un alt mecanism poate fi atribuit acțiunii directe a insulinei asupra peretelui vascular și hemodinamicii [22, 23]. Pacienții diabetici, care necesită tratament cu insulină, sunt în stare de insulinorezistență și au un nivel sporit al insulinei endogene, la care se adaugă insulina exogenă. În acest context, insulina poate acționa pe calea MAPK, manifestând un efect anabolic, vasoconstrictiv, pro-aterogen. Datele literaturii de specialitate remarcă asocierea insulinei exogene cu disfuncția endotelială, stare pro-inflamatorie și pro-trombotică [22, 26].

Concluzii

Toate medicamentele antidiabetice reduc nivelul glicemiei, deși în măsură diferită, totodată efectul pe factorii de risc CV variază foarte larg între agenți. Tratamentul cu SU, insulină, TZD este însoțit de o creștere ponderală, iar incretinmimeticile (mai puțin inhibitorii alfa-glucozidazei) se asociază cu o reducere semnificativă a acesteia, pe când metformina se declară neutră sau poate contribui la o reducere ușoară a gre-

utății corporale. Insulina, TZD, metformina și incretinele au demonstrat un efect destul de robust asupra metabolismului lipidic la pacienții cu DZ tip 2. Ceilalți agenți au o acțiune neutră sau nesemnificativă pe nivelul seric al lipidelor. Majoritatea medicamentelor antidiabetice au dovedit un impact modest sau lipsa acestuia asupra valorilor tensiunii arteriale în afara agoniștilor receptorilor GLP-1, care au demonstrat un efect sigur de reducere a tensiunii arteriale sistolice și diastolice. Deși unele studii au raportat efecte benefice pe prognosticul CV, încă mai lipsesc dovezi convingătoare privind reducerea incidenței evenimentelor cardiovasculare și ameliorarea morbidității și mortalității CV. La selectarea regimului anti-diabetic individualizat pentru subiecții cu DZ tip 2 se vor lua în considerație toate efectele cunoscute ale medicamentelor antihyperglicemiant, ținând cont de riscul cardiovascular sporit la această categorie de bolnavi.

Bibliografie

- Inzucchi SE, Sherwin RS. The prevention of type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2005;34:199-219.
- Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med.* 2007;356:2457-2471.
- Jørgensen C, Gislason GH, Andersson C, et al. Effects of oral glucose-lowering drugs on long term outcomes in patients with diabetes mellitus following myocardial infarction not treated with emergent percutaneous coronary intervention – a retrospective nationwide cohort study. *Cardiovascular Diabetology.* 2010;9:54-61.
- Schramm T, Gislason G, Vaag A, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J.* 2011;32:1900-08.
- Hîncu N, Roman G, Vereșiu I. Farmacoterapia diabetului zaharat. Cluj-Napoca: Echinox, 2008;670.
- Kurukulasuriya L, Sowers J. Therapies for type 2 diabetes: lowering HbA1c and associated cardiovascular risk factors. *Cardiovascular Diabetology.* 2010;9:45.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998;352:854-65.
- Johnson JA, Majumdar SR, Simpson SH. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulfonylurea monotherapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:2244-48.
- Fisman E, Tenenbaum A. A cardiologic approach to non-insulin anti-diabetic pharmacotherapy in patients with heart disease. *Cardiovascular Diabetology.* 2009;8:38.
- Ban K, Sonya Hui, Drucker D, et al. Cardiovascular consequences of drugs used for the treatment of diabetes: potential promise of incretin-based therapies. *J Am Soc Hypertension.* 2009;3:245-59.
- Klepzig H, Kober G, Matter C, et al. Sulfonylureas and ischemic preconditioning. A double-blind, placebocontrolled evaluation of glimepiride and glibenclamide. *Eur Heart J.* 1999;20:439-46.
- Ajjan R, Grant P. Cardiovascular disease prevention in patients with type 2 diabetes: the role of oral anti-diabetic agents. *Diabetes and Vascular Disease Research.* 2006;3:147-58.
- The NAVIGATOR Study Group. Effect of Nateglinide on the Incidence of Diabetes and Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2010;362:1463-76.
- Kaul S, Bolger A, Herrington D, et al. Thiazolidinedione Drugs and Cardiovascular Risks. A Science Advisory From the American Heart Association and American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Card.* 2010;55:1885-94.
- Mannucci E, Monami M, Lamanna C, et al. Pioglitazone and cardiovascular risk. A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab.* 2008;10:1221-38.
- Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis

- of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med.* 2010;170:1191-1201.
17. Cernea S, Raz I. Therapy in the Early Stage: Incretins. *Diabetes Care.* 2011;34(Suppl. 2):S264-71.
 18. Mudaliar S, Henry RR. Incretin therapies: effects beyond glycemic control. *Eur J Intern Med.* 2009;20(suppl 2):S319-28.
 19. Peters A. Incretin-based therapies: review of current clinical trial data. *Am J Med.* 2010;123(Suppl.):S28-S37.
 20. Fisman E, Tenenbaum A, Motro M, et al. Antihyperglycemic treatment in Type 2 diabetics with coronary artery disease: facts and questions. *Heart and Metabolism.* 2001;11:15-20.
 21. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction). Study Group. *BMJ.* 1997;314:1512-15.
 22. Mellbin L, Malmberg K, Norhammar A, et al. The impact of glucose lowering treatment on long-term prognosis in patients with type 2 diabetes and myocardial infarction: a report from the DIGAMI 2 trial. *Eur Heart J.* 2008;29:166-76.
 23. Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, et al. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J.* 2008;29:177-84.
 24. Gore MO, McGuire DK. The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diab Vasc Dis Res.* 2009;6:53-55.
 25. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2009;52:2288-98.
 26. Antoniades C, Tousoulis D, Marinou K, et al. Effects of insulin dependence on inflammatory process, thrombotic mechanisms and endothelial function in patients with type 2 diabetes and coronary atherosclerosis. *Clin. Cardiol.* 2007;30:295-300.

Sarcoidoza mediastino-pulmonară cu afectare cardiacă simultană

A. Grosu, A. Răducan, C. Gratii, V. Răcilă, A. Cazacu

Department of Cardiac Emergency and Rhythm Disorders, Institute of Cardiology
29, N. Testemițanu Street, Chisinau, Republic of Moldova

Corresponding author: +37379405247. E-mail: oreamamd@yahoo.com
Manuscript received December 06, 20011; revised February 02, 2012

Cardiac involvement in sarcoidosis

Cardiac sarcoidosis is a rare but potentially fatal condition that can mimic more common conditions. Recent advances in imaging technology that allow easier detection of cardiac involvement confirm that minimally symptomatic or asymptomatic cardiac involvement is far more prevalent than previously thought. Often the first manifestation of cardiac sarcoidosis is sudden death or a cardiac arrest. Because of the potential life-threatening complications and potential benefit of treatment, all patients diagnosed with sarcoidosis should be screened for cardiac involvement. We studied a 57 year old female patient with acute onset of this illness manifested by recurrent ventricular arrhythmias and progressive heart failure. We confirmed cardiac involvement by magnetic resonance imaging after discovering characteristic mediastinal lymphadenopathy at the high-resolution computed tomography. Corticosteroid treatment and the implantable cardioverter-defibrillator improved the long-term clinical condition. At the end of the 8th month of supervision the patient retained her asymptomatic clinical condition.

Key words: cardiac sarcoidosis, ventricular arrhythmia, progressive heart failure, corticosteroids.

Поражение сердца при саркоидозе

Поражение сердца при саркоидозе редкое заболевание, но возможность смертельного заболевания могут имитировать частые заболевания. После первых проявлений поражения сердца при саркоидозе возникает внезапная смерть или остановка сердца. Так как это может быть опасным для жизни осложнением и потенциальным эффектом лечения, у всех пациентов с диагнозом саркоидоз может быть поражено и сердце. Возникновение клинических проявлений при поражении сердца в саркоидозе сопровождается неблагоприятным прогнозом. Представлен клинический случай пациентки, 57 лет, без сердечно-сосудистой патологии в анамнезе, с острым началом саркоидоза, проявленным тяжелым поражением сердца, с выраженной дисфункцией левого желудочка и с желудочковой тахикардией. Применение кортикостероидной терапии и имплантация дефибрилятора-кардиовертера улучшили состояние пациентки на длительный период времени.

Ключевые слова: саркоидоз, тахикардия, сердечно-сосудистые болезни, кортикостероиды.

Introducere

Sarcoidoza este o afecțiune multisistemică inflamatorie, caracterizată prin prezența granulomului epitelioid neca-

zeificat [1, 2]. Etiologia este incomplet cunoscută, factorii ambientali și genetici concurând în generarea unor reacții imunologice responsabile de alterările tisulare [3, 4]. În 90%