

El efecto de los antihiperглиcémiantes en los parámetros ecocardiográficos diastólicos y sistólicos

Dr. Jonatan Navarro Solano¹ & Dr. Jonathan Poveda Fernández²

1. Médico general y Médico de Empresa, Clínica Santa Mónica. San José.
2. Médico Especialista en Cardiología y Medicina Interna. Hospital San Juan de Dios.
Correo electrónico: navarrojs3@hotmail.com

Recibido 11 de junio de 2019. Aceptado 13 de abril de 2020.

No conflicto de interés.

RESUMEN

La enfermedad metabólica diabetes mellitus tipo 2 ocasiona alteraciones en la estructura y en la funcionalidad miocárdica por diferentes mecanismos bioquímicos los cuales pueden ocasionar disfunción diastólica y sistólica, por lo cual el uso de los antihiperглиcémiantes aparte de su efecto en la reducción de la hiperглиcemia y la hemoglobina glicosilada, algunos han demostrado reducción en la mortalidad cardiovascular y de las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, basado en estudios clínicos sobre este impacto en el miocardio. También se ha evaluado el efecto de estos fármacos por medio del ecocardiograma transtorácico. El objetivo de este artículo es analizar los valores de los parámetros ecocardiográficos sistólicos y diastólicos en pacientes diabéticos tipo 2 o alguna cardiopatía de base como antecedente de infarto al miocardio e insuficiencia cardiaca con el uso de metformina, sulfonilureas, los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (sitagliptina, alogliptina y linagliptina, vildagliptina), los análogos de GLP1 (liraglutide, albiglutide y exenatide).

Palabras clave: Parámetros ecocardiográficos, metformina, inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2, inhibidores dipeptidilpeptidasa 4, análogos de GLP1.

ABSTRACT

Metabolic disease type 2 diabetes mellitus causes alterations in both structure and myocardial functionality by different biochemical mechanisms which can cause diastolic and systolic dysfunction, which is why the use of antihyperglycemic agents apart from its effect in the reduction of hyperglycemia and glycosylated hemoglobin, some groups have shown reduction in cardiovascular mortality and hospitalizations for heart failure this based on clinical studies, by hypothesis, theories and pleiotropic mechanisms on this impact on the myocardium. On the other hand, the effect of these drugs on the myocardium has also been evaluated by transthoracic echocardiography. Therefore, the aim of this article is to analyze the values of systolic and diastolic echocardiographic parameters in type 2 diabetic patients or some underlying heart disease as a history of myocardial infarction and heart failure with the use of metformin, sulfonylureas, inhibitors of the dipeptidylpeptidase 4 (sitagliptin, alogliptin and linagliptin, vildagliptin), GLP1 analogues (liraglutide, albiglutide and exenatide).

Keywords: Echocardiographic parameters, metformin, sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors, dipeptidylpeptidase 4 inhibitors, GLP1 analogues.

INTRODUCCIÓN

La hiperглиcemia crónica produce una disminución en la expresión de receptores para el transporte de la glucosa (GLUT) hacia el interior de los miocitos, por ende, se reduce el transporte y la oxidación de la glucosa aumentando sus niveles a nivel sanguíneo y generando glucotoxicidad, la glucosa toma vías alternas para su oxidación como la vía del poliol

y la vía de hexosamina y estas vías producen estrés oxidativo. Por otro lado, los ácidos grasos aumentan la oxidación para utilizarse como fuente de energía en el miocardio, sin embargo, estos aumentos generan lipotoxicidad y producen intermediarios tóxicos (ceramida y diacilglicerol) todo esto en conjunto genera especies reactivas de oxígeno y posteriormente estrés oxidativo incrementando la apoptosis celular.¹ El estrés oxidativo genera complicaciones a partir de la

El efecto de los antihiperглиcémiantes en los parámetros ecocardiográficos diastólicos y sistólicos
 Dr. Jonatan Navarro Solano & Dr. Jonathan Poveda Fernández



diabetes mellitus entre ellos el remodelado cardiaco, afectación en el consumo de calcio y reducción en la contracción y relajación miocárdica.²

También surge un proceso inflamatorio en los pacientes diabéticos, se considera un mecanismo que contribuye a la progresión de la enfermedad periférica. Un fenotipo cardíaco impulsado por la diabetes, la infiltración de macrófagos y la señalización inflamatoria regulada al alza sugiere probablemente también esté implicada en las complicaciones cardíacas de la diabetes.²

Los parámetros ecocardiográficos en la función diastólica entre ellos relación E/A (velocidad de onda E: refleja el gradiente de presión entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo durante el inicio de la diástole y se relaciona con la distensibilidad ventricular, la velocidad de onda A: refleja el gradiente de presión entre la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo durante el final de la diástole y se relaciona con la contracción de la aurícula), tiempo de desaceleración de la velocidad de la onda E, Velocidad de e' (valor medio y absoluto del lado septal y lateral) del anillo mitral mediante Doppler tisular, la relación de E/e' (demuestra las presiones de llenado ventrículo izquierdo), los parámetros sistólicos como la fracción de eyección, la masa ventricular y el strain global longitudinal.³⁻⁴

A continuación, se mencionan los hallazgos ecocardiográficos de cada grupo de antihiperlipémico:

Metformina:

El GIPS-III es un estudio aleatorizado, el cual incluía participantes con presencia de infarto con elevación del segmento ST sin diabetes mellitus tipo 2 conocido, se les asignó metformina con el objetivo de evaluar la función diastólica por medio del ecocardiograma en comparación con placebo. Los resultados cursaron con disfunción diastólica en un 9% en ambos grupos durante la hospitalización. Durante la estancia hospitalaria el 73% de los pacientes de grupo de metformina cursaron con al menos de un parámetro de disfunción diastólica y un 66% en el grupo de placebo. La metformina en comparación con placebo no mostró un efecto beneficioso en los pacientes hospitalizados en los parámetros diastólicos. Posterior al seguimiento por 4 meses se evaluó la disfunción diastólica, la metformina no mostró un efecto en los parámetros ecocardiográficos. La relación E/e' curso con 7.6 (6.4, 9.6) cm/s con metformina y un 7.5 (6.2, 8.7) cm/s con placebo, la relación E/A fue de 1.0 (0.8, 1.2) cm/s tanto con metformina como con placebo, el índice de volumen de auricular izquierda curso con un valor de 28 (25, 35) ml/m² en ambos grupos, el índice de masa ventricular izquierda 85.7 (73.6, 97.0) gramos/m² con placebo y un 88.4 (75.7, 100.9) gramos/m² con metformina, y la fracción de eyección un 58% con placebo y un 55% con metformina, por ende se demostró que la metformina no generó ningún efecto beneficioso ni perjudicial en la disfunción diastólica, tomando una posición de neutralidad.⁵

Sulfonilureas:

En un metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados, que incluían pacientes con diabetes tipo 2 en el cual se compararon algunos antihiperlipémicos entre ellos glibenclámda, glicazida, metformina, sitagliptina y pioglitazona sobre el efecto en la masa del ventrículo izquierdo, dentro de los hallazgos ecocardiográficos de los 11 estudios se demostró que la glicazida generó una reducción significativa en la masa ventricular izquierda en comparación con los otros antihiperlipémicos.⁶

Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2:

Canagliflozina:

El estudio realizado en el hospital Tsuruoka Kyoritsu en Japón, que incluía 38 pacientes diabéticos tipo 2, con el objetivo de evaluar los parámetros diastólicos por medio del ecocardiograma con el uso de canagliflozina. Las características clínicas el 32.4% cursaban con enfermedad cardiovascular, con hemoglobina glicosilada basal de 7.9±0.7%. El desenlace primario incluía cambios en el parámetro de la relación de E/e' septal en la función diastólica del ventrículo izquierdo. Los resultados demostraron en la relación de E/e' septal con un valor basal de un 13.7±3.5 cm/s y un 12.1 ± 2.8 cm/s con el uso de canagliflozina (p < 0.001), la relación E/e' lateral con un valor basal de 9.7± 2.9 cm/s y un 8.3 ± 1.9 (p < 0.001) posterior al uso de canagliflozina. En el desenlace secundario incluía el índice de masa ventricular el cual mostró un valor basal de 82.0±15.8 gramos y un 77.3± 16.4 gramos (p< 0.003) posterior al uso de canagliflozina. El efecto de canagliflozina en el parámetro de relación E/e' generó una mayor mejoría con el uso de antihiperlipémicos como las sulfonilureas o un inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4, no demostró mejoría con el uso de metformina y otros medicamentos asociados.⁷

Un dato interesante es que la variable de la hemoglobina curso con un valor basal de 13.9±1.2 sin canagliflozina y un 14.7±1.4 con el uso del medicamento, con lo cual aumentó su valor y estuvo asociada con cambios en la relación de E/e', esto se traduce a una mayor disponibilidad en el uso de oxígeno por parte del miocardio generando una mejoría en la función diastólica, con el uso de este inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2.⁷

Dapagliflozina:

En un estudio realizado en el University Hospital Medical Information Network (UMIN), que incluía 58 pacientes diabéticos tipo 2 con insuficiencia cardíaca establecida. El objetivo del estudio consistía en evaluar el desenlace primario que incluía los cambios en el parámetro ecocardiográfico relación de E/e' del valor basal y a los 6 meses posterior al uso de dapagliflozina. Los resultados demostraron en los valores basales de E/e' de un 9.3(7.7–11.8) cm/s y de un 8.5 (6.6–10.7)cm/s (p de 0.020) con el uso de dapagliflozina, también se evaluó el

desenlace secundario el cual incluía parámetros como el índice de masa ventricular con un valor basal de un 75.0 (61.7–92.0) g/m² y un 67.0 (55.0–81.9) g/m² con dapagliflozina ($p < 0.001$) y el índice volumétrico aurícula izquierda basal de 31(23–45) ml/m² y de un 26(21–32)ml/m² con el uso de dapagliflozina ($p = 0.001$) demostrando un disminución en ambos índices. Los niveles de BNP mayores a 100 pg/ml se demostró una reducción significativa de 168.8 pg/mL (144.3–465.3) a 114.3 pg/mL (98.3–235.3) ($p = 0.012$) y por lo cual una mejoría en la funcionalidad miocárdica con el uso del fármaco.⁸

Por otra parte, otros parámetros como e' demostró 6.36 ± 1.73 cm/s de valor basal y 6.82 ± 1.88 cm/s con el uso de dapagliflozina (con un valor de $p = 0.031$) y la fracción de eyección de inicio con un 62.3% (49.3–68.3) y un 63.6% (55.3–71.0) posterior a dapagliflozina. Por consiguiente, este inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 demostró mayores beneficios en los parámetros diastólicos y sistólicos.⁸

El estudio prospectivo DAPA-LVH aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, incluía pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y con presencia de hipertrofia ventricular determinada por ecocardiograma, con el objetivo de evaluar el efecto de dapagliflozina sobre la masa ventricular en un plazo de 12 meses y se determinó los valores de los parámetros por medio de resonancia magnética. Se demostraron cambios favorables a nivel cardiaco como reducción de la precarga, de la poscarga, reducción en la resistencia de la insulina, de la presión arterial y reducción el peso corporal y como consecuencia un desenlace beneficioso en la reducción de la hipertrofia ventricular izquierda.⁹

Empagliflozina:

En un estudio experimental realizado en ratas hembras con presencia de obesidad y diabetes tipo 2, con el objetivo de evaluar el efecto de empagliflozina en el miocardio en comparación con el tratamiento de base. Los resultados demostraron en los parámetros diastólicos en la relación de E'/A' con un valor de 0.89 ± 0.08 cm/s con el tratamiento de base y un 1.76 ± 0.17 cm/s con empagliflozina, por otro lado, en el parámetro en la relación E/e' un 46 ± 4.4 cm/s con el tratamiento basal y un 29 ± 1.8 cm/s con empagliflozina. A nivel auricular se mostró que el diámetro de la aurícula izquierda curso con un 1.97 ± 0.03 mm y un 2.04 ± 0.1 mm sin y con el uso de empagliflozina respectivamente. El parámetro sistólico con mayor significancia estadística es el índice de masa ventricular con un valor basal de 97 ± 7 mg y de 98 ± 9 mg con empagliflozina, la fracción de eyección no presento una diferencia estadísticamente significativa.¹⁰

Los efectos beneficios del fármaco genero mejoría en la disfunción diastólica involucró varios factores como disminución en los niveles de la glicemia, al igual que la reducción en la fibrosis intersticial miocárdica, reducción en la expresión de los niveles de proteínas profibrotica, SGK1 (Kinasa regulada en suero / glucocorticoide 1), ENAC (canal epitelial de sodio). La reducción del gasto cardiaco y la presión de llenado

ventricular observado con el tratamiento con empagliflozina es consistente con la reducción en la hipertrofia del miocito.¹⁰

El inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 en el miocardio demostró varios efectos beneficiosos primero una reducción en el gasto cardiaco y de las presiones de llenado ventricular y que se relacionaron con la una leve reducción de la hipertrofia del cardiomiocito. Segundo una reducción del colágeno tipo I y tipo III el cual se traduce en la disminución de la fibrosis intersticial basados en secciones histológicas, y por último la proteína SGK1 (Kinasa regulada por glucocorticoide 1/suero) la cual estimula la fibrosis y regula canales iónicos en particular a ENAC (canal epitelial de sodio) y con el efecto de empagliflozina reduce los niveles de estas proteínas hasta su normalización. Todo lo anterior se relaciona con una reducción de la hipertrofia del cardiomiocito.¹⁰

En un estudio experimental que incluía ratones diabéticos tipo 2, a los cuales se les administro empagliflozina por 8 semanas con el objetivo de evaluar la función miocárdica por medio del ecocardiograma en los diabéticos sin el fármaco en comparación con el uso de empagliflozina. Los resultados presentaron en los parámetros en la masa ventricular un 74.23 ± 8.53 mg en diabetes y un 86.49 ± 9.12 mg con el uso de empagliflozina, el diámetro interno diastólico del ventrículo izquierdo en diabetes un 2.94 ± 0.23 mm y un 3.33 ± 0.28 mm con empagliflozina ($p < 0.001$), la relación E/A un 1.22 ± 0.15 cm/s en diabéticos y un 1.70 ± 0.24 cm/s con empagliflozina ($p < 0.001$) la fracción de eyección en diabetes mellitus curso en un 60.22 ± 6.62% y un 73.73 ± 5.79 % con la empagliflozina ($p < 0.001$). Estos datos ecocardiográficos pueden ser consecuencia a que la empagliflozina genera una reduce el exceso de en el estrés oxidativo al incrementar el nivel de enzimas antioxidantes y reduce los productos de oxidación en el tejido cardíaco de los ratones con diabetes mellitus, también este fármaco puede inhibir eficazmente la fibrosis miocárdica en ratones diabéticos debido a la disminución de TGF-β1 (factor de crecimiento transformante beta 1) y reducción del colágeno intersticial tipo I y III.¹¹

Inhibidores de dipeptidilpeptidasa 4:

Sitagliptina:

Un subestudio del PROLOGUE, investigó el efecto de la sitagliptina en los parámetros ecocardiográficos bidimensionales y Doppler, centrados principalmente en la función diastólica del ventrículo izquierdo desde el inicio del tratamiento hasta 24 meses posteriores. En los resultados se demostró en la relación de E/e' al inicio con sitagliptina 12.17 ± 5.20 cm/s y los 24 meses un 12.19 ± 6.93 cm/s. El E/A 0.91 ± 0.52 cm/s al inicio y un 0.86 ± 0.35 cm/s a los 24 meses, la fracción de eyección mostro al inicio del tratamiento un 63.6 ± 9.6% y un 62.5 ± 9.3% a los 24 meses y la masa ventricular izquierda 173.0 ± 66.6 g y un 159.9 ± 49.1 g a los 24 meses. Por ende, no hubo una diferencia estadística significativa en

los parámetros ecocardiográficos y el uso de este inhibidor de dipeptidil peptidasa 4.¹²

En un estudio por Nogueira C et al, que incluía pacientes diabéticos tipo 2 con un inadecuado control terapéutico de su enfermedad, se les asignó sitagliptina a un grupo de pacientes o insulina NPH a otro grupo por un lapso de 24 semanas, con el objetivo de comparar distintas variables entre ellos parámetros ecocardiográficos. Se demostró en un 58,6% de disfunción diastólica del ventrículo izquierdo en los participantes del estudio. En los parámetros ecocardiográfico de e' y la relación de E/e' se demostró una mejoría de un 75% con sitagliptina en comparación de un 11% con el uso de insulina NPH. Por conclusión este inhibidor de la dipeptidilpeptidasa 4 demostró una mejoría de la disfunción diastólica del ventrículo izquierdo.¹³

En un estudio experimental realizado en ratones con diabetes tipo 2, con el objetivo de evaluar el efecto de sitagliptina en la función miocárdica. Los resultados demostraron que la diabetes mellitus generó un efecto perjudicial directo en los parámetros ecocardiográficos. La sitagliptina ocasionó una disminución en los diámetros diastólico y sistólico del ventricular izquierdo, generó un aumento en la relación de E/A y una disminución en la relación E/e' mejorando la función miocárdica de los ratones diabéticos. El fármaco produjo un decremento de la hipertrofia del miocito y de la fibrosis en el tejido miocárdico con la reducción del colágeno tipo I y III, por último, se mostró una disminución en la sobreexpresión de proteína 3 y mejoría en la apoptosis celular, estos efectos pleiotrópicos generan un beneficio en la función y estructura cardiaca reflejado en los parámetros ecocardiográficos.¹⁴

En un estudio experimental en roedores con presencia de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, se les asignó sitagliptina por 19 semanas para determinar los valores de los parámetros ecocardiográficos y evaluar el comportamiento de los marcadores inflamatorios, fibróticos, niveles de GLP1 y óxido nítrico posterior al uso del medicamento. Los resultados evidenciaron específicamente una reducción en los parámetros diastólicos mejorando la función miocárdica. También se demostró una reducción en TNF- α (factor de necrosis tumoral alfa), IL-6 (interleucina 6) a nivel miocárdico y una reducción en la expresión a nivel vascular de la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 y la E-selectina, por último, la sitagliptina generó una disminución del estrés oxidativo, de la producción de fibrosis fue atenuado con el decremento de los niveles de colágeno intersticial en el miocardio.¹⁵

Alogliptina:

En un estudio experimental realizado en conejos con presencia de diabetes mellitus tipo 2, se asignaron en dos grupos uno solamente con el tratamiento convencional y otro con el uso de alogliptina el cual se administró por 12 semanas y se les realizó un estudio ecocardiográfico evaluando parámetros diastólicos y sistólicos. Los resultados demostraron

que debido a la diabetes los parámetros como el diámetro atrial izquierdo, el diámetro del septum interventricular y el diámetro de la pared posterior del ventrículo izquierdo se encontraban alterados, sin embargo, estos parámetros fueron prevenidos por el uso del iDDP4. La fracción de eyección se presentó un $55.94 \pm 2.59\%$ en los diabéticos y un $56.40 \pm 1.76\%$ con alogliptina ($p=0.916$). La relación E/e' un curso un 11.73 ± 2.85 cm/s en los diabéticos y un 8.89 ± 1.16 cm/s con alogliptina ($p<0.001$), demostrando una reducción significativa. Un dato interesante en el estudio se determinó la función respiratoria mitocondrial, en el cual el estado 3 se encontró con valores menores en el grupo de diabetes y elevado con el uso de alogliptina, las especies reactivas de oxígeno fueron de mayor presencia en diabetes pero con alogliptina se revierte este proceso, por lo cual pueden ser mecanismos de mejoría en la contractibilidad miocárdica reduciendo el estrés oxidativo y mejorando la función mitocondrial por lo cual mayor funcionalidad en el miocito que genera la diabetes, por lo cual la alogliptina puede prevenir estos procesos en la disfunción diastólica inhibiendo el remodelado ventricular.¹⁶

Linagliptina:

En un estudio experimental realizado en ratones con presencia de infarto al miocardio y se le administró linagliptina, con el objetivo de evaluar el efecto en el miocardio. Los resultados demostraron en el ecocardiograma un decremento en la fracción de eyección debido al infarto y luego de 4 semanas de la administración de linagliptina mostró mejoría en la fracción de eyección. La relación E/e' se presentó con un 32.0 ± 4.3 cm/s en el grupo de infarto y un 19.0 ± 1.2 cm/s con linagliptina, generando un beneficio en la mejoría de la disfunción diastólica, este efecto puede estar relacionado en el impacto de la reducción de la fibrosis intersticial y reducción del infiltrado de macrófagos en el área marginal del infarto con linagliptina, sin embargo no atenuó la apoptosis inducida por el infarto, por otro la linagliptina demostró una reducción de marcadores como el TGF- β 1 que participa en la producción de fibrosis, además redujo la expresión de marcadores inflamatorios posterior al infarto como los son (MCP-1), and MMP-2 and MMP-9. Por ende, se demostró que la linagliptina generó efectos beneficiosos en la progresión del remodelado ventricular posterior a infarto.¹⁷

Vildagliptina:

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo que incluía participantes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia cardiaca, y se evaluó la función ecocardiográfica con el uso de vildagliptina en comparación con placebo. Dentro de las características clínicas los pacientes cursaban con fracción de eyección con un 30% con vildagliptina y un 29% con placebo y en ambos grupos el mayor porcentaje de NYHA II. Los resultados evidenciaron que no se generaron cambios en la fracción de eyección en ambos grupos, sin

embargo en algunos parámetros si se presenta con cambios principalmente en el índice de volumen telediastólico del ventrículo izquierdo un 179 ± 59 mm/m² con vildagliptina y un 168 ± 66 mm/m² con placebo y el índice de volumen telesistólico del ventrículo izquierdo un 125 ± 44 mm/m² y un 120 ± 56 mm/m² con vildagliptina y placebo respectivamente, por lo cual se demostró un aumento en el volumen ventricular sin embargo no se mostró cambios en las dimensiones ventriculares.¹⁸

Análogos de GLP-1:

Liraglutide:

En un estudio que incluía participantes diabéticos tipo 2 en el cual se les asignó liraglutide con el objetivo de evaluar la función diastólica por medio del ecocardiograma en comparación con el grupo control. Los resultados demostraron en el grupo de liraglutide, la velocidad inicial del anillo mitral diastólico lateral y medial del anillo mitral aumentó de 9.2 ± 3.4 cm/s a 11.6 ± 4.7 cm/s y de 6.9 ± 1.7 a 8.4 ± 2.6 cm/s respectivamente. La proporción de velocidades tempranas y tardías en los lados lateral y medial del anillo mitral aumentó de 0.7 ± 0.3 a 0.9 ± 0.4 ($p < 0.001$) y de 0.5 ± 0.1 a 0.6 ± 0.1 ($p < 0.02$), respectivamente. La relación entre la velocidad de entrada del flujo diastólico inicial y la velocidad de relajación diastólica del miocardio disminuyó de 10.7 ± 4.3 a 8.5 ± 2.5 ($p < 0.005$). No se detectaron mejoras en la función diastólica en el grupo de control.¹⁹

En un estudio realizado por Lambadiari V et al., que incluía 60 pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo 2 y se les administró liraglutide. El objetivo consistía en la evaluación de la función miocárdica sistólica por medio del método strain longitudinal global del ventrículo izquierdo en comparación con metformina. Los resultados mostraron con base al strain longitudinal global un $-15.4 \pm 3\%$ con el tratamiento basal y un $-16.6 \pm 2.7\%$ a los 6 meses con el uso de liraglutide ($p = 0.043$), por otro lado, con el uso de metformina a nivel basal curso con un $-15.5 \pm 2.9\%$ y a los 6 meses de un $-15.7 \pm 3.2\%$. El parámetro de la relación E/A a nivel basal un 0.92 ± 0.2 cm/s y un 0.98 ± 0.3 cm/s con liraglutide, y en el grupo de metformina el valor basal 0.99 ± 0.3 cm/s y un 1.1 ± 0.4 cm/s a los 6 meses ($p = 0.679$), por lo cual liraglutide demostró una mejoría en la función sistólica en comparación con metformina.²⁰

En un estudio realizado por Hiramatsu T y colaboradores, el cual incluía a diabéticos tipo 2 se les asignó liraglutide, sitagliptina y linagliptina con el objetivo de evaluar la función miocárdica, los principales parámetros ecocardiográficos evaluados fueron el índice de masa ventrículo izquierdo, el diámetro de la aurícula izquierda, la relación de E/e', fracción de eyección y la relación de E/A. Los resultados demostraron que con el uso de liraglutide generó una reducción en la masa ventricular, en el diámetro auricular izquierdo y en E/e' en comparación con los inhibidores DPP4, por otro lado, no

mostró una diferencia significativa en la fracción de eyección entre los fármacos del estudio. Como conclusión demostró este análogo de GLP1 genera un mayor beneficio en la función diastólica en pacientes diabéticos tipo 2 en comparación con sitagliptina y linagliptina.²¹

En el estudio por Arturi F et al, que incluía pacientes diabéticos tipo 2 e insuficiencia cardiaca, se les asignó liraglutide, sitagliptina y glargina y posteriormente se evaluó la función cardiaca por medio del ecocardiograma. Se demostró que con el uso de liraglutide mejoró la fracción de eyección, con sitagliptina y glargina no mostraron cambios, el índice volumétrico telesistólico se redujo solamente con liraglutide y se demostró un aumento en el gasto cardiaco con liraglutide en comparación con sitagliptina y glargina.²²

El estudio LIVE aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluía pacientes con insuficiencia cardiaca y diabetes mellitus tipo 2 con el objetivo de analizar y evaluar la función ventricular entre liraglutide y placebo por 24 semanas. Los resultados demostraron con relación a los parámetros sistólicos como la fracción de eyección, strain longitudinal global, volumen telediastólico ventrículo izquierdo y volumen telesistólico ventrículo izquierdo el cual no generó diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. En los parámetros diastólicos se presentó una reducción significativa en el volumen auricular con liraglutide, en la relación E/e' se mostró una leve reducción y la onda E y el tiempo de desaceleración de E tuvieron una tendencia en la reducción con el uso de liraglutide en comparación con placebo. Por consiguiente, este análogo de GLP1 si genera un beneficio en el miocardio específicamente en parámetros diastólicos en comparación con placebo.²³

Albiglutide:

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluía pacientes diabéticos tipo 2 e insuficiencia cardiaca los cuales se les asignó albiglutide por 12 semanas, con el objetivo de evaluar distintas variables entre ellos los parámetros ecocardiográficos. Los resultados demostraron que la fracción de eyección, el volumen ventricular telediastólico y el volumen ventricular telesistólico no mostró cambios significativos con el uso de albiglutide en comparación con placebo, por lo cual este análogo de GLP-1 tiene un efecto neutro en la función miocárdica.²⁴

Exenatide:

En un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluía pacientes diabéticos tipo 2 con un mal control metabólico, se les asignó exenatide en un plazo de 3 meses, con el objetivo de evaluar la funcionalidad miocárdica. Los resultados demostraron en la función diastólica el parámetro E/e' septal 8.3 ± 0.9 cm/s con exenatide y un 12.6 ± 1.4 cm/s con placebo y E/e' lateral un 6.7 ± 0.6 cm/s y un 8.4 ± 1.2 cm/s con exenatide y placebo respectivamente, otros

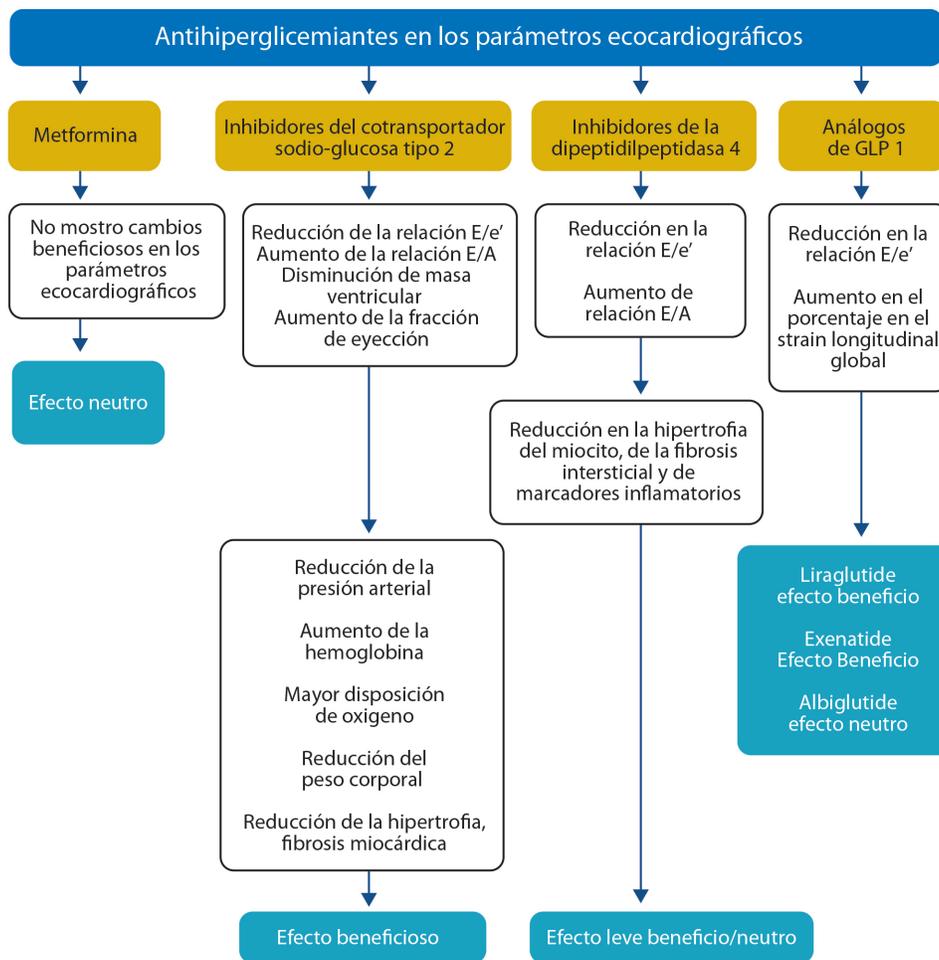


Figura 1. Antihiperlipemiantes en los parámetros ecocardiográficos. La metformina no mostró cambios beneficiosos en los parámetros ecocardiográficos generando un efecto neutro. Los iSGLT2 mostraron reducción de la relación E/e', aumento de la relación E/A, disminución de la masa ventricular, aumento de la fracción de eyección esto basado en efectos pleiotrópicos como Reducción de la presión arterial, aumento de la hemoglobina con mayor disposición de oxígeno, reducción del peso corporal, reducción de la hipertrofia, fibrosis miocárdica por lo tanto generando un efecto beneficioso. Los iDPP4 con reducción en la relación E/e' y aumento en relación E/A asociado con reducción en la hipertrofia del miocito, de la fibrosis intersticial y de marcadores inflamatorios con un efecto de leve beneficio/neutro. Los a GLP1 Reducción en la relación E/e', aumento en el porcentaje en el strain longitudinal global con un efecto beneficio con liraglutide, exenatide un efecto beneficio y albiglutide con un efecto neutro

parámetros diastólicos como la velocidad de la onda E, la relación E/A, el tiempo de desaceleración, no mostraron cambios entre el medicamento y placebo, a nivel de la función sistólica se evaluó el strain circunferencial y longitudinal no presentaron cambios entre ambos grupos. Por otro lado, la velocidad de onda de pulso mostró una reducción con el uso de exenatide en comparación con placebo demostrando una reducción en la rigidez arterial, por consiguiente, este análogo de glp1 mostró mejoría en la función cardíaca.²⁵

CONCLUSIONES

Dentro de las conclusiones de este artículo de revisión, destaca que la diabetes mellitus tipo 2 (por medio de varias vías metabólicas, bioquímicas y celulares) afecta tanto la estructura como la funcionalidad miocárdica y como consecuencia la función sistólica y diastólica.

Los diferentes grupos de antihiperlipemiantes en la actualidad están tomando un rol principal en la enfermedad cardiovascular lo cual lo han demostrado en estudios clínicos, ya que no solo reducen la glicemia o la hemoglobina glicosilada sino reducen la mortalidad por causas cardiovasculares y hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca.

La metformina tiene un efecto neutro en los parámetros sistólicos y diastólicos.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 demostraron mejoría en la fracción de eyección, relación E/e', la relación de E/A y la masa ventricular izquierda, estos efectos se pueden atribuir a la reducción de la hipertrofia del cardiomiocito y de la fibrosis intersticial por su impacto en la regulación del colágeno tipo I y III y proteínas involucradas en estos procesos como SGK1, ENAC, TFG beta 1. Con el uso de este grupo demostró un incremento de la hemoglobina lo

que produce mayor disponibilidad del oxígeno a nivel mitocondrial y una mejor funcionalidad celular.

Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 en general demostraron un leve beneficio y neutro en los parámetros diastólicos, en la mejoría de la relación E/e' y la relación E/A. También mostraron un decremento en el estrés oxidativo, en la hipertrofia miocárdica y fibrosis intersticial.

Los análogos del GLP1 principalmente Liraglutide y Exenatide presentaron mejoría en la relación de E/e' y E/A, al igual en strain global longitudinal, en la masa ventricular y parámetros sistólicos.

Estos grupos de antihiperlipemiantes han demostrado un efecto muy directo hacia el miocardio y el cual se ve reflejado en el impacto clínico de los pacientes con y sin diabetes mellitus tipo 2. En el futuro más estudios clínicos y experimentales nos darán mayores aportes sobre los beneficios de estos fármacos que cada vez serán más utilizados en el campo de la cardiología inclusive sin la presencia de una enfermedad metabólica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical Update: Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus – Mechanisms, Management, and Clinical Considerations. *Circulation* 2016; 133:2459-502.
2. Marwick TH, Ritchie R, Shaw JE, Kaye D. Implications of Underlying Mechanisms for the Recognition and Management of Diabetic Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71:339-351.
3. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18(12):1301-1310.
4. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF 3rd, Dokainish H, Edvardsen T et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29(4):277-314.
5. Al Ali L, Hartman MT, Lexis C, Hummel YM, Lipsic E, van Melle JP. The Effect of Metformin on Diastolic Function in Patients Presenting with ST-Elevation Myocardial Infarction. *PLoS One*. 2016; 11(12): e0168340.
6. Ida S, Kaneko R, Murata K. Effects of oral antidiabetic drugs on left ventricular mass in patients with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1):129.
7. Matsutani D, Sakamoto M, Kayama Y, Takeda N, Horiuchi R, Utsunomiya K. Effect of canagliflozin on left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1):73.
8. Soga F, Tanaka H, Tatsumi K, Mochizuki Y, Sano H, Toki H, et al. Impact of dapagliflozin on left ventricular diastolic function of patients with type 2 diabetic mellitus with chronic heart failure. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17: 132.
9. Brown AJM, Lang C, McCrimmon R, Struthers A. Does dapagliflozin regress left ventricular hypertrophy in patients with type 2 diabetes? A prospective, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *BMC Cardiovasc Disord* 2017; 17(1):229.
10. Habibi J, Aroor AR, Sowers JR, Jia G, Hayden MR, Garro M, et al. Sodium glucose transporter 2 (SGLT2) inhibition with empagliflozin improves cardiac diastolic function in a female rodent model of diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16: 9.
11. Li C, Zhang J, Xue M, Li X, Han F, Liu X, et al. SGLT2 inhibition with empagliflozin attenuates myocardial oxidative stress and fibrosis in diabetic mice heart. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18(1):15.
12. Yamada H, Tanaka A, Kusunose K, Amano R, Matsuhisa M, Daida H et al. Effect of sitagliptin on the echocardiographic parameters of left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes: a subgroup analysis of the PROLOGUE study. *Cardiovasc Diabetol* 2017; 16(1):63.
13. Nogueira KC, Furtado M, Tsuneshiro R, Silva M, Ferreira dos Santos R, Andrade J, et al. Left ventricular diastolic function in patients with type 2 diabetes treated with a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor- a pilot study. *Diabetol Metab Syndr* 2014; 6: 103.
14. Liu YS, Huang ZW, Wang L, Liu XX, Wang YM, Zhang Y, et al. Sitagliptin alleviated myocardial remodeling of the left ventricle and improved cardiac diastolic dysfunction in diabetic rats. *J Pharmacol Sci* 2015; 127(3):260-74.
15. Esposito G, Cappetta D, Russo R, Rivellino A, Ciuffreda LP, Roviezzo F. Sitagliptin reduces inflammation, fibrosis and preserves diastolic function in a rat model of heart failure with preserved ejection fraction. *Br J Pharmacol* 2017; 174(22):4070-4086.
16. Zhang X, Zhang Z, Yang Y, Suo Y, Liu R, Qiu J, et al. Alogliptin prevents diastolic dysfunction and preserves left ventricular mitochondrial function in diabetic rabbits. *Cardiovasc Diabetol* 2018 Dec 27;17(1):160.
17. Yamaguchi T, Watanabe A, Tanaka M, Shiota M, Osada-Oka M, Sano S, et al. A dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitor, linagliptin, attenuates cardiac dysfunction after myocardial infarction independently of DPP-4. *J Pharmacol Sci* 2019; 139(2):112-119.
18. McMurray JJV, Ponikowski P, Bolli GB, Lukashevich V, Kozlovski P, Kothny W, et al. Effects of Vildagliptin on Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Randomized Placebo-Controlled Trial. *JACC Heart Fail* 2018; 6(1):8-17.
19. Saponaro F, Sonaglioni A, Rossi A, Montefusco L, Lombardo M, Adda G, Arosio M. Improved diastolic function in type 2 diabetes after a six month liraglutide treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2016; 118:21-8.
20. Lambadiari V, Pavlidis G, Kousathana F, Varoudi M, Vlastos D, Maratou E, et al. Effects of 6-month treatment with the glucagon like peptide-1 analogue liraglutide on arterial stiffness, left ventricular myocardial deformation and oxidative stress in subjects with newly diagnosed type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2018; 17(1):8.
21. Hiramatsu T, Asano Y, Mabuchi M, Imai K, Iguchi D, Furuta S. Liraglutide relieves cardiac dilated function than DPP-4 inhibitors. *Eur J Clin Invest* 2018; 48(10): e13007.
22. Arturi F, Succurro E, Miceli S, Cloro C, Ruffo M, Maio R, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure. *Endocrine*. 2017; 57(3):464-473
23. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, Tougaard RS, Nielsen R, Hänselmann A, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19(1):69-77.
24. Lepore JJ, Olson E, Demopoulos L, Haws T, Fang Z, Barbour AM, et al. Effects of the Novel Long-Acting GLP-1 Agonist, Albiglutide, on Cardiac Function, Cardiac Metabolism, and Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4(7):559-566.
25. Scalzo RL, Moreau KL, Ozemek C, Herlache L, McMillin S, Gilligan S. Exenatide improves diastolic function and attenuates arterial stiffness but does not alter exercise capacity in individuals with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2017; 31(2):449-455.

