

PREGUNTA 51

¿Qué tratamiento hipoglucemiante es más efectivo en los pacientes con obesidad y diabetes mellitus tipo 2?

Lourdes Carrillo Fernández

Médico de familia. Centro de Salud de La Victoria de Acentejo (Santa Cruz de Tenerife)

INTRODUCCIÓN. VOLUMEN DE EVIDENCIA

La asociación entre sobrepeso-obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) ha quedado claramente establecida, así como el potencial efecto negativo del exceso de grasa, en especial su acúmulo perivisceral sobre la morbimortalidad.

Una de las variables más relevantes utilizadas en la elección del tratamiento farmacológico de la DM2 es, precisamente, el efecto sobre el peso corporal, y así lo reflejan la mayoría de las guías clínicas para el tratamiento de la diabetes mellitus (DM). Además de otros factores que se han de tener en cuenta en la decisión terapéutica (función renal, riesgo de hipoglucemia, etc.), cada vez se da más importancia a la opinión del propio paciente en la elección del fármaco¹.

Un aspecto relevante que se debe considerar es la definición de obesidad, hasta ahora basada en un parámetro (el índice de masa corporal) que resulta arbitrario e impreciso para valorar efectivamente la cantidad y la distribución de la grasa corporal. Actualmente, se sabe que la distribución de la grasa (y en especial un acúmulo de esta en la región abdominal), incluso en pacientes con un índice de masa corporal < 30 kg/m², se relaciona con una alta morbimortalidad².

Entre las opciones terapéuticas utilizadas en el tratamiento de la DM2, existen fármacos, como los inhibi-

dores de la dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) y la metformina, con un efecto neutro sobre el peso, y otros, como los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) y los inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2 (iSGLT-2), que se asocian con una reducción de peso (tabla 1). Algunos de estos fármacos han mostrado beneficios adicionales sobre la presión arterial y otros factores de riesgo vascular, así como efectos nefroprotectores y neuroprotectores, lo que supondría un beneficio en el tratamiento de los pacientes¹.

Existe una fuerte evidencia de que el control de la obesidad a través de una intervención sobre el estilo de vida puede retrasar la progresión de prediabetes a DM, y puede ser beneficioso en el tratamiento de la DM¹.

En cuanto al efecto de los nuevos fármacos, una revisión sistemática de los análogos del GLP-1 de la Cochrane de 2011, que incluyó 17 ensayos clínicos aleatorizados de unas 26 semanas de duración, encontró que los análogos del GLP-1 estudiados (exenatida y liraglutida) producen una mayor pérdida de peso que sus comparadores³.

Se han publicado varios metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre el efecto de los iSGLT-2. Una de ellas, publicada en 2013⁴, mostró una disminución de peso de 1,8 kg (intervalo de confianza del 95 %: -3,50 a 0,11) de los iSGLT-2 en comparación con otros antidiabéticos orales.

Tabla 1

Clasificación de fármacos antidiabéticos por sus efectos sobre el peso corporal

Disminuyen el peso	Efecto neutro sobre el peso	Aumentan el peso
<ul style="list-style-type: none">• Análogos del péptido similar al glucagón tipo 1• Transportador de sodio-glucosa tipo 2	<ul style="list-style-type: none">• Inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4• Metformina	<ul style="list-style-type: none">• Sulfonilureas• Insulina• Glinidas• Acarbosa

Otra revisión sistemática analizó el perfil de seguridad de los iDPP-4 y de los iSGLT-2, añadidos a metformina en pacientes con DM2, y concluye que ambos grupos de fármacos tienen un perfil de seguridad favorable⁵, aunque posteriormente la European Medicines Agency (EMA) ha comunicado una alerta respecto a casos de cetoacidosis metabólica relacionada con la toma de iSGLT2⁶.

Un reciente metaanálisis que estudia la seguridad y eficacia de fármacos hipoglucemiantes añadidos a metformina mostró que los iSGLT-2 se asocian con una pérdida significativa de peso en comparación con placebo (entre 2,08 y 2,17 kg). Comparados con otros fármacos, la pérdida de peso también fue mayor y estadísticamente significativa para los iSGLT-2, cuando se compararon con sulfonilureas, tiazolidinedonas e insulina largina (3,81-4,61 kg), pero no cuando se compararon con análogos del GLP-1, miglitol y la asociación empagliflozina/linagliptina⁷.

Recientemente, en el estudio de seguridad cardiovascular realizado con empagliflozina (EMPA-REG)⁸ en pacientes con DM2 de alto riesgo cardiovascular y tras 3,1 años de seguimiento, se obtuvo una disminución del objetivo primario conjunto (muerte cardiovascular, infarto agudo de miocardio no fatal y accidente cerebrovascular no fatal) en el grupo de intervención con empagliflozina (*hazard ratio*: 0,86 [intervalo de confianza del 95 %: 0,74-0,99]; *p* = 0,04).

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2016. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl 1):S6-12.
2. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millan D, et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes (Lond)* 2012;36:286-94.
3. Shyangdan DS, Royle P, Clar C, Sharma P, Waugh N, Snaith A. Glucagon-like peptide analogues for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(10):CD006423.
4. Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2003;159(4):262-74.
5. Kawalec P, Mikrut A, Lopuch S. The safety of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors added to metformin background therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* 2014;30(4):269-83.
6. European Medicines Agency. Assessment report. SGLT2 inhibitors: PRAC makes recommendations to minimise risk of diabetic ketoacidosis. 2016.

APLICABILIDAD

Estos resultados son aplicables en nuestros pacientes, considerando además la elevada prevalencia de obesidad en nuestro medio y que el aumento de peso tiene un efecto negativo sobre la adherencia⁷, y que esta aumenta con la toma de decisiones compartida con el paciente⁸.

CONSISTENCIA

Todas las guías sobre la DM2 (nacionales e internacionales) destacan la importancia de la pérdida de peso en el paciente con sobrepeso u obesidad, incluso antes de la aparición de la DM, teniendo en cuenta que los beneficios de la pérdida de peso sobre el control glucémico son más importantes en los momentos iniciales precisamente por conservarse aún cierta secreción de insulina y por la reversibilidad de la disfunción de la célula β .

Por otro lado, sitúan a los iDPP-4, y sobre todo a los análogos del GLP-1 e iSGLT-2, como fármacos de elección añadidos a la metformina en el tratamiento del paciente con obesidad y en algunos pacientes con sobrepeso y otros factores de riesgo^{1,9,10}.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Véase la tabla 2.

- Disponible en: URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_ [ultimo acceso: marzo de 2016].
7. Mearns ES, Sobieraj DM, White CM, Saulsberry WJ, Kohn CG, Doleh Y, et al. Comparative efficacy and safety of antidiabetic drug regimens added to metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *PloS One* 2015;10(4):e0125879.
 8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117-28.
 9. Hauber AB, Mohamed AF, Johnson FR, Falvey H. Treatment preferences and medication adherence of people with type 2 diabetes using oral glucose lowering agents. *Diabet Med* 2009;26:416-24.
 10. Carratalá-Munuera MC, Gil-Guillén VF, Orozco-Beltrán D, Navarro-Pérez J, Caballero-Martínez F, Álvarez-Guisasola F, et al. Barriers associated with poor control in Spanish diabetic patients. A consensus study. *Int J Clin Pract* 2013;67:888-94.
 11. Alemán JJ, Artola S, Franch J, Mata M, Millaruelo JM, Sangrós FJ, et al. Recomendaciones para el

Tabla 2 Niveles de evidencia y grados de recomendación

Nivel de evidencia	
2+	La normalización del peso en individuos con sobrepeso u obesidad retrasa la aparición de la diabetes y supone una mejora en el control de la enfermedad
1+	Es importante considerar el efecto sobre el peso de los fármacos hipoglucemiantes utilizados en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, así como otros fármacos o condiciones que incidan negativamente sobre el peso
1++	Los fármacos con mayor efecto sobre el peso (análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 e inhibidores del transportador de sodio-glucosa tipo 2) son eficaces en el control glucémico y se han mostrado seguros cuando se añaden a la metformina en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2
1+	La disminución de peso y la participación en la toma de decisiones por parte del paciente mejoran la adherencia terapéutica y la consecución de objetivos
Grado de recomendación	Recomendación
B	Se recomienda la medición y registro en la historia clínica del índice de masa corporal y la circunferencia de la cintura en todos los pacientes
E	En la elección de medicamentos hipoglucemiantes en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con sobrepeso u obesidad, siempre que sea posible, hay que considerar su efecto sobre el peso, eligiendo aquellos con efecto neutro o que produzcan disminución de este
A	En pacientes obesos que han padecido enfermedad cardiovascular o de alto riesgo cardiovascular con filtrado glomerular > 30 ml/min/1,73 m ² , se recomienda añadir empagliflozina al tratamiento con metformina u otro fármaco antidiabético
A	Si la reducción de peso es importante y difícil de conseguir solo con un programa de dieta y ejercicio físico, los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 y transportador de sodio-glucosa tipo 2 suponen una opción eficaz
B	Siempre que sea posible, el paciente debe participar en la toma de decisiones en cuanto a la elección del fármaco

tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2: control glucémico. Diabetes Práctica 2014;05:18-20.

12. Gómez Huelgas R, Gómez Peralta F, Carrillo Fernández L, Galve E, Casanueva FF, Puig Domingo

M, et al. Hacia un manejo integral del paciente con diabetes y obesidad. Posicionamiento de la SEMI, SED, redGDPS, SEC, SEEDO, SEEN, SEMERGEN y SemFyC. Rev Clin Esp 2015;215(9):505-14.