

## PREGUNTA 53:

# ¿QUÉ TRATAMIENTO HIPOGLUCEMIANTE ES MÁS EFECTIVO EN PERSONAS CON OBESIDAD Y DIABETES MELLITUS TIPO 2?

## AUTORES

- Carlos Gómez Ruiz *Centro de Atención Primaria Casanovas. Barcelona*
- Luisa M. Jané Cristóbal *Consultorio Médico de Escalonilla. Toledo.*

■ Octubre 2021 (Última revisión)

La obesidad está presente en aproximadamente el 50 % de las personas con diabetes mellitus tipo 2 (PDM2) y es la tercera comorbilidad más frecuente en esta población solo por detrás de la hipertensión y la dislipemia. <sup>1</sup> El estudio SIMETAP-DM evidencia la relación entre obesidad y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) dado que el IMC de las PDM2 era 30 kg/m<sup>2</sup> comparado con el 27 kg/m<sup>2</sup> de las personas sin DM2 y la prevalencia de obesidad en las PDM2 entorno al 43 %, pero si se considera el CUN-BAE (Clínica Universidad de Navarra - Body Adiposity Estimator) se eleva hasta el 93,2 %.<sup>2</sup>

Una pérdida ponderal moderada (3-5 %) además de mejorar el control glucémico produce beneficios sobre otras comorbilidades (HTA, dislipemia, apneas del sueño, esteatohepatitis, patología osteoarticular). Por ello es importante conocer el efecto de los antidiabéticos sobre el peso. <sup>3</sup>

## FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS QUE AUMENTAN EL PESO CORPORAL

Los secretagogos, las glitazonas y la insulina se asocian claramente con un incremento de peso de forma reiterada en todos los estudios. Se ha descrito un aumento de peso entre 2,01-2,3 kg y 0,91-2,67 kg con las sulfonilureas y glinidas respectivamente y de 2,30 a 4,25 kg con las glitazonas. Por último, la insulina es la que produce un mayor incremento ponderal que oscila entre 1,56 y 5,75 kg estando en los márgenes superiores las pautas insulínicas bolo basal o mixtas.<sup>4</sup>

## FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS CON EFECTO NEUTRO EN PESO

Los inhibidores DPP-4 muestran un efecto neutro sobre el peso.<sup>3</sup>

>

## FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS QUE REDUCEN PESO

### **Metformina**

La metformina es el fármaco más controvertido en esta clasificación dado que históricamente se indicaba que las PDM2 que lo tomaban perdían peso, pero en estudios comparativos frente a placebo y/o dieta se ha observado que no hay diferencias significativas.<sup>5</sup>

Una revisión reciente de La Cochrane pone en evidencia que se requieren estudios con mayor potencia estadística y minimizar sesgos para afirmar con rotundidad que la metformina en monoterapia mejora indicadores del peso corporal respecto sulfonilureas, glitazonas.<sup>6</sup>

### **Inhibidores de la alfa-glucosidasa**

Su mecanismo de acción implica un enlentecimiento de la absorción intestinal de carbohidratos al inhibir la

glucosidasa intestinal con una pérdida de peso entre 0,43 y 1,80 kg secundario al mecanismo de acción y los efectos secundarios gastrointestinales asociados.<sup>4</sup>

### **Agonistas del receptor GLP-1 (arGLP-1)**

Los arGLP-1 tienen el potencial de inducir la pérdida de peso al disminuir el apetito y aumentar la saciedad por su acción a nivel del tracto gastrointestinal y en las áreas cerebrales involucradas. El impacto cuantitativo es marcadamente diferente según el arGLP-1 y oscila, según los estudios pivotaes, en reducciones de 1,14 a 6,9 kg. Una revisión que describe las diferencias clínicas de distintos arGLP-1 concluye que con exenatida, lixisenatida, liraglutida y dulaglutida se consiguen pérdidas de peso de 2 a 4 kg, con una variación interindividual considerable, mientras que la reducción ponderal parece mayor con semaglutida.<sup>7</sup>

En un metaanálisis con 25 ensayos controlados que utilizan exenatida dos veces al día, exenatida una vez a la semana o liraglutida una vez al día se obtuvo una reducción media de -2,9 kg (IC del 95 %: -2,2 y -3,6 kg).<sup>8</sup>

En contraste con el efecto sobre la hiperglucemia, las comparaciones directas entre los arGLP-1 de acción corta y prolongada no muestran diferencias significativas con respecto a la pérdida de peso.<sup>7-9</sup>

### **Inhibidores SGLT-2 (iSGLT-2)**

Los iSGLT-2 emplean un mecanismo independiente de la insulina para mejorar los niveles de glucosa en sangre mediante la excreción urinaria de glucosa al inhibir la reabsorción de glucosa de la orina en el túbulo proximal del riñón y dando lugar a una reducción de peso que oscila entre 1,5-2 kg en comparación con placebo.<sup>9,10</sup>

En un metaanálisis que evaluó los cambios de peso en PDM2 que recibieron diferentes dosis de iSGLT-2 se observó que la pérdida ponderal fue significativamente superior con las distintas dosis que con placebo y además en los pacientes tratados con dapagliflozina hubo una tendencia dependiente de la dosis estadísticamente significativa en la reducción del peso corporal.<sup>11</sup>

Una revisión sistémica muestra que los iSGLT-2 respecto de los iDPP-4 se asocian con una reducción de peso de 2,35 kg (IC del 95 %: 2,04-2,65 kg) con una heterogeneidad I<sup>2</sup> = 60 % y si se comparan ambas familias añadidas a metformina, la pérdida de ponderal en el grupo de iSGLT-2 con metformina es de 2,32 kg (IC del 95 %: 1,94-2,69 kg) comparada con la asociación iDPP-4 con metformina con una I<sup>2</sup> = 58%.<sup>12</sup>

Un metaanálisis con una muestra de 2.066 PDM2 que comparaba los arGLP-1 con los iSGLT-2 no obtuvo diferencias significativas entre ambos grupos a excepción de semaglutida, con una reducción significativa de 0,75 kg (IC del 95 %: -1,18 a -0,31) respecto de iSGLT-2. Dicho metaanálisis presentaba una I<sup>2</sup> = 77 % con una limitación de estudios y sin representación de todos los arGLP-1.<sup>13</sup>

Una revisión sistemática que incluye un metaanálisis en red (407 ensayos, 264.578 participantes) y compara el efecto sobre el peso de los distintos antidiabéticos, ha puesto de manifiesto que tanto los iSGLT-2 como los arGLP-1 reducen el peso corporal siendo la semaglutida s.c. el agente más eficaz no solo frente a placebo sino también en comparación con otros antidiabéticos. Con empagliflozina, canagliflozina dapagliflozina y ertugliflozina se consiguieron reducciones de peso de 1,80 a 1,92 kg frente a placebo, sin grandes diferencias intraclase. También se demostró un modesto efecto favorable con metformina (-0,62 kg; IC del 95 %: -1,00 a -0,25) mientras que fue evidente el aumento de peso con pioglitazona, sulfonilureas, glinidas y distintos regímenes de insulina. Los resultados del análisis del subgrupo de participantes con un IMC medio al inicio del estudio  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  fueron similares a los del análisis principal.<sup>14</sup>

## APLICABILIDAD

Estos resultados son aplicables en nuestro ámbito dada la elevada prevalencia de PDM2 que presentan obesidad. En el momento actual el grupo de pacientes que utilizan con mayor frecuencia los iSGLT-2 y/o arGLP-1 son las personas con diabetes y obesidad.<sup>15</sup>

## CONSISTENCIA

Los hallazgos obtenidos en múltiples ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y revisiones han conllevado que las guías de práctica clínica de DM2 destaquen la importancia de la pérdida de peso en el paciente con sobrepeso u obesidad. En las estrategias de tratamiento farmacológico los arGLP-1 y los iSGLT-2 tienen un papel fundamental para control de la propia diabetes y otras patologías asociadas al exceso de peso.<sup>16-18</sup>

## NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

### Nivel de evidencia

1++	iSGLT-2 y arGPL-1 son los fármacos hipoglucemiantes que mayor reducción de peso producen y se han mostrado seguros cuando se añaden a la metformina en el tratamiento de la DM2.
1++	El tratamiento con sulfonilureas, glinidas, glitazonas y la terapia insulínica implican una ganancia de peso y siendo la pauta bolo basal o con insulinas bifásicas las que provocan mayor aumento ponderal.
1-	Metformina presenta un efecto neutro o disminución de peso comparado con secretagogos, glitazonas o insulina.
1-	No hay superioridad en la pérdida de peso entre los grupos farmacológicos compuestos por arGLP-1 e iSGLT-2.
1-	Semaglutida subcutánea presenta una mayor reducción ponderal que el resto de arGLP-1 y del grupo de los iSGLT-2.
1-	Los distintos iSGLT-2 presentan reducciones similares de peso y estas son más dosis dependientes con dapagliflozina y canagliflozina.

### Grado de recomendación

A	Se recomienda priorizar los fármacos antidiabéticos con efecto en la reducción de peso en PDM2 con obesidad.
A	Se recomienda administrar los medicamentos que implican una reducción ponderal en PDM2 junto a un programa nutricional y de actividad física adaptados a sus necesidades.
A	Se recomienda tratar a las PDM2 obesas con iSGLT-2 o arGLP-1.
B	Se sugiere semaglutida s.c. respecto del resto de arGLP-1 para una mayor pérdida de peso.

## ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Fechas
PubMed	(((((("Diabetes Mellitus, Type 2"[MeSH])) AND "Metformin"[Mesh]) OR ("Sulfonylurea Compounds/drug therapy"[MeSH] OR "Sulfonylurea Compounds/therapy"[MeSH] )) OR "Dipeptidyl-Peptidase IV Inhibitors"[MeSH]) OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[MeSH]) OR "Glucagon-Like Peptide 1"[MeSH]) OR "Insulin/therapeutic use"[MeSH]) AND "Body Weight"[MeSH]	Enero 2016-septiembre 2021
Cochrane Library	Population "Type 2 Diabetes Mellitus" AND "Body weight measures" AND Intervention ("Combinations Of Oral Blood Glucose Lowering Drugs" OR "Insulins and analogues" OR "Glucagon-like Peptide-1 (GLP-1) Analogues")	Enero 2016-mayo 2021

## BIBLIOGRAFÍA

- Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Cedenilla M, Mauricio D. Prevalence and coprevalence of chronic comorbid conditions in patients with type 2 diabetes in Catalonia: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2019;9(10).
- Ruiz A, Arranz E, García JC, García ME, Palacios D, Montero A, et al. Prevalencia de diabetes mellitus en el ámbito de la atención primaria española y su asociación con factores de riesgo cardiovascular y enfermedades cardiovasculares. *Estudio SIMETAP-DM*. *Clin Investig Arterioscler*. 2020;32(1):15-26.
- American Association of Diabetes. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes - 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S111-124.
- Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(1):44-58.
- Yerevanian A, Soukas A. Metformin: Mechanisms in human obesity and weight loss. *Curr Obes Rep*. 2019 June;8(2):156-164.
- Gnesin F, Thuesen ACB, Kähler LKA, Madsbad S, Hemmingsen B. Metformin monotherapy for adults with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(6)
- Nauck MA, Meier JJ. Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):R211-R234.
- Chia CW, Egan JM. Incretins in obesity and diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2020;1461(1):104-26.
- Brown E, Wilding JPH, Cuthbertson DJ, Barber TM. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity?: Mechanistic possibilities. *Obes Rev*. 2019;20(6):816-828.
- Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2019;79(3):219-30.
- Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, Han X, Ji L. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(1):70-80.
- Wang Z, Sun J, Han R, Fan D, Dong X, Luan Z, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as monotherapy or add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus?: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(1):113-20.
- Ding L, Sun B, Xiao X. Comparing the Efficacy and Safety of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists with

- Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Obese Type 2 Diabetes Patients Uncontrolled on Metformin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Int J Endocrinol.* 2020 Sep 28;2020:1626484.
14. Tsapas A, Karagiannis T, Kakotrichi P, Avgerinos I, Mantsiou C, Tousinas G, et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(9):2116-24.
  15. Mata-Cases M, Franch-Nadal J, Real J, Vlachos B. Evaluation of clinical and antidiabetic treatment characteristics of different sub-groups of patients with type 2 diabetes: Data from a Mediterranean population database. *Prim Care Diabetes.* 2021;15(3):588-95.
  16. Grupo de Trabajo de diabetes, prediabetes y enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Rev Esp Cardiol.* 2020;73(5):404.e1-404.e59.
  17. Fundación RedGDPS. Algoritmo terapéutico. En: García Soidán J, coordinador. Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la RedGDPS. 1.ª Edición. A Coruña. BelloyMartínez; 2018:73-77.
  18. Lipscombe L, Butalia S, Dasgupta K, Bsp DTE, Bscphm LM, Shah BR, et al. Pharmacologic Glycemic Management of Type 2 Diabetes in Adults?: 2020 Update Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. *Can J Diabetes.* 2020;44(7):575-91.