

Agonista del péptido similar al glucagón tipo 1 como desencadenante de cambios de estilo de vida

Carlos Gómez Ruiz¹, Mercè Villaró Gabarrós², Francisco Mera Cordero³

¹ Médico de familia. Área Básica de Salud Collblanc. L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona). ² Médica de familia. Centro de Atención Primaria Terrassa Sud. Terrassa (Barcelona). ³ Médico de familia. Centro de Atención Primaria El Pla. Sant Feliu de Llobregat (Barcelona)

Palabras clave: obesidad, agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1, insulina, diabetes mellitus tipo 2.

RESUMEN

El abordaje terapéutico de los pacientes con diabetes es amplio y se debe saber individualizar y priorizar el tratamiento según las comorbilidades asociadas. Este caso clínico pone en evidencia la importancia de un abordaje integral con un tratamiento médico que se ajusta y se modifica según las necesidades del paciente por las patologías que acompañan a la diabetes y que se ve acompañado de una mejoría en los estilos de vida de forma progresiva.

En los últimos años estamos inmersos en una auténtica revolución respecto al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dada la variedad de familias farmacológicas de que disponemos y el valor añadido que aportan más allá de reducir la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) y minimizar el riesgo de hipoglucemias. Actualmente, los tratamientos más recientes para la DM2, especialmente los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 y los agonistas del péptido similar al glucagón tipo 1 (aGLP1), demuestran beneficio cardiovascular en pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto junto con una mejoría en factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial o la obesidad (figura 1)¹⁻⁴.

En el caso clínico que exponemos se evidencia la aportación de las nuevas herramientas terapéuticas de que disponemos y su influencia sobre los estilos de vida, que comprenden una dieta adecuada junto con la realización de actividad física de forma periódica. A continuación, exponemos el abordaje clínico realizado a Roberto (nombre ficticio).

HISTORIA CLÍNICA Y DATOS DE INTERÉS

Roberto tiene 52 años y realiza su actividad laboral en una ferretería prácticamente durante todo el día (aproximadamente 10 horas).

Viene a la consulta para que valoremos su «problema de próstata». Roberto explica que desde hace dos meses presen-

ta progresivamente un empeoramiento de su sintomatología miccional caracterizada por poliuria sin otros signos sugestivos de síndromes del tracto urinario inferior. Realizamos un interrogatorio dirigido y Roberto manifiesta presentar polidipsia y, en el último mes, pérdida de aproximadamente 3 kg de peso. En ese mismo momento hacemos una determinación de la glucemia capilar en la consulta en la que se obtiene un resultado de 455 mg/dl y la tira de orina con dudosa cetonuria.

Roberto tiene una obesidad de grado II con un peso de 126 kg y un índice de masa corporal (IMC) de 35,7 kg/m² sin otras patologías sobreañadidas.

Ante los hallazgos encontrados podemos concluir que estamos ante un inicio o, mejor dicho, diagnóstico de DM2. Ese mismo día se comienza el tratamiento con metformina en dosis bajas e insulina a razón de 0,2 UI/kg; concretamente, 24 unidades de insulina glargina de 100 UI/ml (Gla-100).

Al día siguiente se realiza una analítica con los siguientes resultados: glucosa, 268 mg/dl; HbA_{1c}: 12,6 %; triglicéridos, 230 mg/dl; colesterol, 216 mg/dl (colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad: 32 mg/dl; colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad: 156 mg/dl); creatinina, 0,8 mg/dl; filtrado glomerular estimado (CKD-EPI) >90 ml/min/1,73 m²; aspartato aminotransferasa, 53 UI/l; alanina aminotransferasa, 73 UI/l sin patrón colestásico; tiotropina en rango; cociente albúmina/creatinina, 29 mg/g.

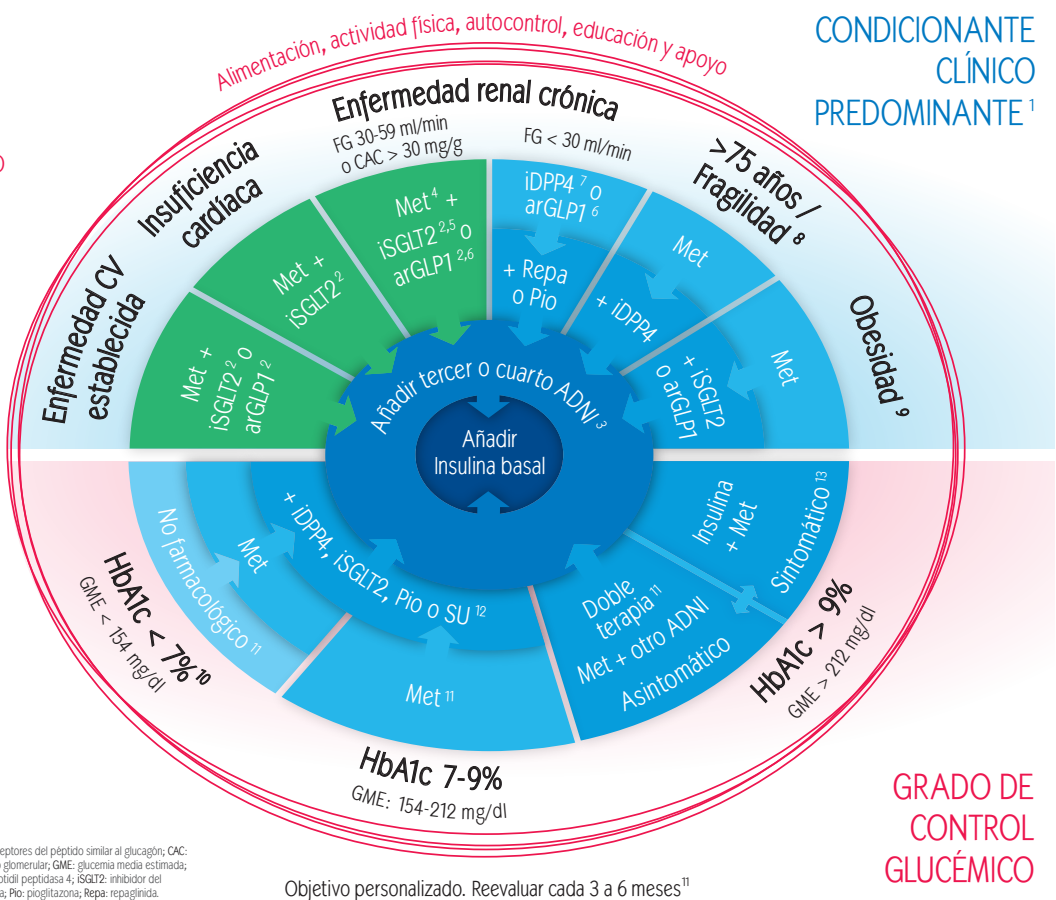
Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 de la Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud



ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2020

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante prevalece sobre los valores de HbA_{1c}. En color verde opciones con evidencias en reducción de eventos.
2. iSGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos. En España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC > 30 kg/m².
3. No asociar IDPP4 con arGLP1; ni SU con repaglinida.
4. Reducir dosis metformina a la mitad si FG < 45 ml/min y suspender si FG < 30 ml/min.
5. Prescribir los iSGLT2 según la ficha técnica: no iniciar si FG < 60 ml/min, suspender si FG < 45 ml/min (abril 2020).
6. Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG > 15 ml/min.
7. Reducir la dosis de acuerdo con la ficha técnica, excepto linagliptina que no requiere ajustes.
8. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos para reducir el riesgo de hipoglucemia, especialmente en pacientes tratados con insulina o sulfonilureas con HbA_{1c} < 6,5%.
9. Si IMC > 35kg/m² es preferible un arGLP1. Considerar también la cirugía bariátrica.
10. Considerar un objetivo de HbA_{1c} < 6,5% en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico, evitando fármacos con riesgo de hipoglucemia.
11. Reevaluar HbA_{1c} a los 3 meses tras inicio o cambio terapéutico e intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA_{1c} cada 6 meses.
12. Glucicazida o gimepirida.
13. Clínica cardinal: poliuria, polidipsia y pérdida de peso.

ABREVIATURAS:
 ADNI: antidiabético no insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albúmina/creatinina; CV: cardiovascular; FG: filtrado glomerular; GME: glucemia media estimada; HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; IDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; Repa: repaglinida.



Además, se efectúa un fondo de ojo con cámara no miδιάtica sin encontrar hallazgos patológicos.

INTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

En los siguientes dos meses se aumenta la metformina hasta conseguir una dosificación de 850 mg cada 12 horas y escalada de Gla-100 hasta 44 UI/día. Añadimos tratamiento con 40 mg/día de simvastatina.

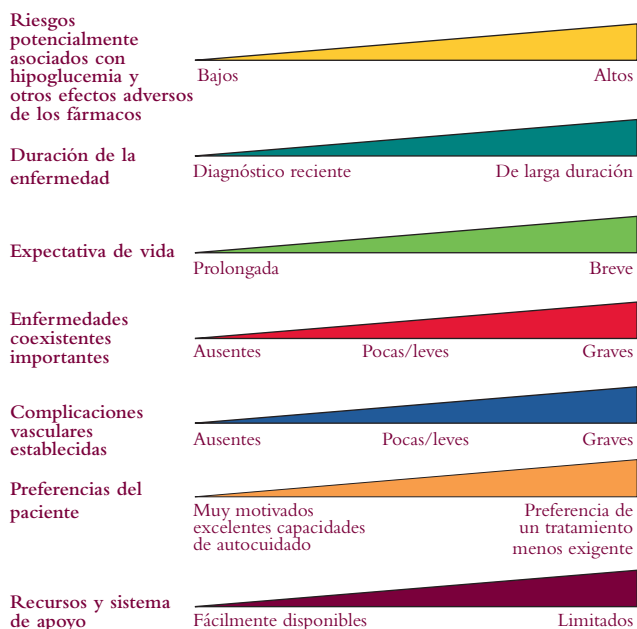
A los dos meses se realiza nuevo perfil glucémico con glucosa en ayunas de 153 mg/dl y HbA_{1c} del 8,4 %.

El paciente presenta una buena adherencia al tratamiento pautado, pero nutricionalmente tiene una implicación parcial respecto a realizar una dieta adecuada y adaptada a su patología con un escaso control del apetito y persistiendo con comidas copiosas. Respecto a la actividad física, se encuentra limitada por la obesidad y la falta de estímulos para mejorarla.

Y la pregunta que nos hicimos con Roberto fue la siguiente: «¿Hay razones para intensificar el tratamiento?».

Roberto es un paciente joven con un diagnóstico de DM2 inferior a un año y la mayor comorbilidad que tiene es la obesidad. Roberto, actualmente, evidencia un control subóptimo, dado que presenta una HbA_{1c} del 8,4 % y necesitamos conseguir una HbA_{1c} inferior al 7 % e incluso próxima al 6,5 %, según las recomendaciones actuales (figura 2)¹⁻³. Por todo lo expuesto anteriormente, es primordial evitar posibles complicaciones a medio y largo plazo. Es necesario un control óptimo de su diabetes mellitus (DM), dado que controles inadecuados (incluso desde el primer año) implican un mayor riesgo de complicaciones a pesar de un control adecuado posterior⁵. También es muy importante tratar la otra parte del binomio, es decir, la obesidad. Al disminuir el IMC conseguiremos mejoras en el control glucémico y las comorbilidades asociadas.

Figura 2. Enfoque de individualización de objetivos glucémicos según los «Standards of Medical Care in Diabetes—2020» de la American Diabetes Association



EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

A Roberto le añadimos semaglutida con una dosis inicial de 0,25 mg semanales y en un mes valoramos aumentar a 0,5 mg semanal si la tolerancia es adecuada.

A la tercera semana ya se obtiene una glucemia en ayunas en torno a 115–120 mg/dl y se reduce la Gla-100 un 20 %, de forma que queda una dosificación de 34 UI/día.

Al aumentar la semaglutida a 0,5 mg/semana, se reduce la insulinización basal un 20 % y queda una dosificación de 27 UI/día. Durante el mes que está en tratamiento con 0,5 mg/semana de semaglutida, se reduce la Gla-100 hasta 16 UI/día.

Para continuar con la pauta descendente de insulina y mejorar el perfil glucémico, decidimos aumentar la semaglutida a 1 mg/semana, de modo que conseguimos unos requerimientos de Gla-100 de tan solo 10 UI/día. A las tres semanas de estar en tratamiento con semaglutida en dosis plenas se suspende la insulinización por mantener glucemias en ayunas de 80–90 mg/dl y perfiles posprandiales por debajo de 180 mg/dl.

La analítica a los tres meses de iniciar la semaglutida destaca una glucemia en ayunas de 89 mg/dl, HbA_{1c} del 6,1 %, triglicéridos de 77 mg/dl, colesterol de 99 mg/dl, colesterol

ligado a lipoproteínas de baja densidad de 56 mg/dl y colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad de 31 mg/dl. El perfil hepático estaba dentro de la normalidad y el cociente albúmina/creatinina fue de 3 mg/g. Ante el excelente control dislipémico se suspenden las estatinas.

La comorbilidad más importante que tiene Roberto y causa esencial de comenzar con DM2 es la obesidad, inicialmente, con un peso de 126 kg e IMC de 35,7 kg/m². Tras comenzar con insulina aumentó 4 kg, con un peso de 130 kg e IMC de 36,8 kg/m². A los tres meses de la administración de semaglutida Roberto presenta unas medidas antropométricas básicas de 109 kg con un IMC de 30,9 kg/m².

Una de las preguntas más importantes: ¿qué opina el paciente?

La valoración del paciente es muy satisfactoria, dado que en poco tiempo ha sido posible un control adecuado de su DM, y lo más importante es que ha tomado conciencia de los beneficios que aporta a corto y medio o largo plazo. Roberto está muy satisfecho por la reducción de peso que ha conseguido y que pretende continuar realizando. Expresa de forma enérgica que el abordaje efectuado le ha ayudado a reducir la ingesta calórica junto con una mayor adherencia a una dieta equilibrada. La reducción de peso ha sido la motivación para iniciar la actividad física de forma progresiva y uno de los ejemplos que nos expone es que ahora acude a su trabajo caminando (aproximadamente 4 kilómetros). El paciente nos manifiesta que los fines de semana que no está trabajando hace una vida activa y actividades al aire libre, cuando antes consistían en estar prácticamente todo el tiempo en casa o en centros comerciales.

Ya sabemos lo que opina el paciente, pero ¿qué opina el médico?

El tratamiento de la DM2 se caracteriza por poder realizar un tratamiento personalizado y adecuado según las características de nuestros pacientes. Hasta la actualidad solo disponíamos de la insulina como fármaco con mayor reducción glucémica, pero actualmente los aGLP1 presentan una reducción glucémica equiparable e incluso de mayor intensidad que la insulinización basal, pero con la ventaja de que los aGLP1 no dan lugar a hipoglucemias y comportan reducción de peso y de la resistencia a la insulina, que es el principal problema en los pacientes con DM y obesidad, dado que predomina la resistencia respecto a la deficiencia^{6,7}.

La reducción ponderal conllevará un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular y de otras comorbilidades asociadas, lo que dará lugar a una disminución de la morbimortalidad.

Es evidente que, si nuestros pacientes visualizan una mejoría en su control diabetológico acompañada de una reducción ponderal, mejoraremos la adherencia farmacológica y a unos estilos de vida adecuados. Dentro de la familia de los aGLP1, la incorporación de los aGLP1 semanales al vademécum de nuestra práctica en el manejo de la DM2 ha conllevado un avance terapéutico de esta

patología y de otras patologías íntimamente relacionadas con la DM⁶.

OTRA INFORMACIÓN DE INTERÉS

Se debe realizar una actuación prematura y adaptada a las características clínicas del paciente con DM2 para conseguir mejorar las múltiples comorbilidades que presenten nuestros pacientes y de esta manera mejorar el pronóstico cardiovascular y del resto de patologías asociadas a la DM y a la obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S1-207.
2. Mata M, Artola S, Díez J, Ezkurra P, Franch J, García Soidan FJ. Actualización de 2020 del algoritmo de tratamiento de la hiperglucemia en la diabetes mellitus tipo 2 de la redGDPS. *Diabetes Práctica*. 2020;11:41-76.
3. Álvarez F, Orozco D, Cebrián AM, Ruiz MA, Angullo E, Ávila L, et al. Manejo de la hiperglucemia con fármacos no insulínicos en pacientes adultos con diabetes tipo 2. *Aten Primaria*. 2019;51:442-51.
4. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Longo M, Chiodini P, Esposito K. GLP-1 receptor agonists for prevention of cardiorenal outcomes in type 2 diabetes: an updated meta-analysis including the REWIND and PIONEER 6 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:2576-80.
5. Laiteerapong N, Ham S, Gao Y, Moffet H, Liu J, Huang E, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care*. 2019;42:416-26.
6. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonist equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*. 2019;181:R211-34
7. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, Piletič M, Rose L, Axelsen M, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5:355-66.