

Nada es imposible

Francisco Javier Cornejo Martín¹, Rosa María Vela Cepeda², Paula Recio Díaz³

¹ Médico de familia. Centro de Salud El Naranjo. Fuenlabrada (Madrid). Miembro del grupo Rising Stars Fundación redGDPS. ² Médica residente de medicina familiar y comunitaria. Centro de Salud El Naranjo. Fuenlabrada (Madrid). Miembro del grupo Rising Stars Fundación redGDPS. ³ Médica de familia. Centro de Salud El Naranjo. Fuenlabrada (Madrid)

Palabras clave: diabetes mellitus, obesidad, arGLP1.

RESUMEN

La obesidad es un importante factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La relación entre ambas entidades está ampliamente demostrada en diversos estudios, observándose que en casi un 90 % de los pacientes con DM2 esta puede ser atribuible al exceso de peso.

La estrategia terapéutica de la DM2 debe fundamentarse en la fisiopatología de la enfermedad, individualizando el tratamiento en función de las características del paciente. Cuando existe obesidad asociada, como en el caso que presentamos, el control del peso es uno de los principales objetivos. Nuestro paciente presenta una mala evolución de la enfermedad durante los primeros diez años, debido a una escasa adherencia a medidas higienicodietéticas y al exceso de peso. Los agonistas del receptor del péptido 1 similar al glucagón (arGLP1) son fármacos que mejoran el control glucémico y reducen de forma significativa el peso, a la vez que disminuyen el riesgo cardiovascular de los pacientes con DM2, sin riesgo de hipoglucemias. A lo largo de la evolución de su enfermedad, el paciente había llevado a cabo tratamiento con distintos arGLP1, sin llegar a conseguir los objetivos planteados. La aparición de una nueva molécula de esta familia, semaglutida, nos permitió realizar un nuevo cambio de tratamiento y conseguir nuestro objetivo de control metabólico, una mayor pérdida de peso y una mayor adherencia del paciente a las medidas higienicodietéticas.

INTRODUCCIÓN

La DM2 se define como una enfermedad metabólica que se caracteriza por una elevación de los niveles de glucosa en sangre debido a una resistencia a la insulina o a un déficit en la secreción de esta. La hiperglucemia crónica se asocia a largo plazo con complicaciones tanto micro como macrovasculares.

Uno de los factores de riesgo modificables para la aparición de DM2 es la obesidad, y se ha observado su impacto en el aumento de prevalencia de esta y otras enfermedades crónicas. Aproximadamente en un 90 % de los pacientes con DM2, esta es atribuible al exceso de peso¹. La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y multifactorial que se define por un porcentaje de masa grasa superior al 25 % en varones y al 33 % en mujeres². Por consenso, se utiliza el índice de

masa corporal (IMC) para su diagnóstico, clasificación y seguimiento.

La prevalencia de la DM2 en España es de un 13,8 % de la población mayor de 18 años y asciende al 23,6 % en los pacientes con obesidad o sobrepeso. Por otro lado, la obesidad está presente en el 28,2 % de la población general, llegando al 50,2 % en personas con diabetes mellitus (DM) conocida^{1,3}.

La estrategia terapéutica en los pacientes con DM debe fundamentarse en la fisiopatología de esta, y el control del peso en aquellos pacientes con sobrepeso u obesidad debe ser uno de los principales objetivos. Los arGLP1 son fármacos de la familia de las incretinas que han demostrado mejoría en el control glucémico a la vez que proporcionan una reducción de peso significativa y una disminución del riesgo cardiovascular en pacientes con DM2, minimizando a su vez el riesgo de hipoglucemia.

HISTORIA CLÍNICA Y DATOS DE INTERÉS

Se trata de un varón de 62 años, propietario de un desguace, con estudios básicos. Registramos como antecedentes personales:

- Exfumador desde hace 10 años. Bebedor ocasional.
- Hipertensión arterial en tratamiento con cinco fármacos, con control aceptable en el momento actual.
- DM2 de 14 años de evolución en tratamiento con tres antidiabéticos no insulínicos e insulina basal en dos dosis.
- Dislipemia mixta en tratamiento farmacológico.
- Obesidad de grado III.
- Esteatosis hepática.
- Retinopatía diabética muy leve en el ojo derecho.
- Enfermedad renal diabética G1A2 con cociente albúmina/creatinina de 93 mg/g y filtrado glomerular medido mediante el Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) de 99 ml/min/1,73 m².

Tratamiento actual: empagliflozina/metformina (5 mg/1000 mg cada 12 horas), lixisenatida (20 mg cada 24 horas s.c.), insulina detemir (60 UI cada 12 horas), ácido acetilsalicílico (100 mg cada 24 horas), valsartán/hidroclorotiazida (160 mg/25 mg 1 vez/día), atenolol (50 mg 1-0-1/2), espironolactona (25 mg/día), amlodipino (10 mg cada 24 horas), fenofibrato (145 mg/día) y atorvastatina (20 mg cada 24 horas).

INTENSIFICACIÓN DEL TRATAMIENTO

En el momento del diagnóstico de la DM2 el paciente presentaba una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7,9 %; se inició el tratamiento farmacológico con glibequirida y medidas higienicodietéticas. El paciente presentó una mala evolución de la enfermedad y llegó a alcanzar una HbA_{1c} del 11,8 % a los seis años del diagnóstico, a pesar de haber realizado una intensificación terapéutica progresiva, encontrándose en ese momento en tratamiento con metformina/sitagliptina y glibequirida en dosis plenas. Dado el mal control metabólico, se planteó iniciar insulino-terapia, que el paciente rechazó inicialmente, por lo que se insistió en la importancia de cambios en el estilo de vida, ya que el paciente había presentado nula adherencia a las medidas higienicodietéticas desde el inicio de la enfermedad. Un año después, y ante la persistencia de un mal control metabólico, con una HbA_{1c} del 9,6 %, se decide iniciar insulino-terapia con una dosis nocturna de insulina basal, suspendiendo sulfonilureas, y en ese momento se deriva a consultas de Endo-

crinología ante la dificultad de conseguir objetivos de control en un paciente con obesidad de grado III.

Valorado en la consulta de Endocrinología, se decide sustituir la sitagliptina por la liraglutida en dosis ascendente hasta 1,2 mg/día. Se plantea la cirugía bariátrica, aunque finalmente se desestima ante la falta de adherencia a medidas higienicodietéticas y la negativa del paciente a dicho procedimiento. Durante el seguimiento en consultas hospitalarias, ante la nula respuesta en cuanto a descenso de la HbA_{1c} y pérdida de peso (ganancia de 2 kilos en seis meses), se decide un cambio de liraglutida a lixisenatida en dosis de 10 mg/día hasta alcanzar 20 mg diarios, por posprandiales elevadas. Se da de alta al paciente para continuar su seguimiento en atención primaria.

EVOLUCIÓN DEL PACIENTE

A pesar de dichos cambios, el paciente mantiene mal control metabólico, con una HbA_{1c} del 8,56 %, y un peso de 129,6 kg (IMC: 44,84 kg/m²), en tratamiento con metformina (1000 mg cada 12 horas), lixisenatida (20 mg/día s.c.) e insulina detemir (54-0-56 UI), que se aumenta progresivamente en función de los controles glucémicos hasta 60-0-60. En este momento se inicia tratamiento con empagliflozina en dosis de 10 mg/día, con lo que consigue una reducción de HbA_{1c} hasta el 7,2 % en seis meses y un peso de 123 kg.

Valorando la obesidad de grado III que presentaba el paciente como principal comorbilidad, se planteó entonces el cambio a un arGLP1 de mayor potencia, buscando una mayor reducción de peso y optimización del control glucémico, así como reducción de la dosis de insulina. Se empieza con semaglutida en dosis de 0,5 mg s.c. a la semana, se reduce en este momento la dosis de insulina un 20 % y se pauta insulina detemir (38-0-38 UI). El paciente presenta buena tolerancia a la semaglutida, por lo que a las cuatro semanas se aumenta a 1 mg semanal, reduciendo de nuevo la dosis de insulina a 30-0-30 y se instruye al paciente en el ajuste de dicha dosis en función de autocontroles. En la revisión en consulta un mes después, el paciente aporta perfiles en rango, habiendo reducido la dosis de insulina hasta 22-0-20, momento en el cual se realizó el cambio a una sola dosis de insulina glargina de 300 UI/ml en pauta nocturna de 0-0-36, manteniendo el resto de tratamiento sin cambios.

Se lleva a cabo un nuevo control analítico a los tres meses y el paciente presenta una HbA_{1c} del 6,54 % con mejoría del cociente albúmina/creatinina, que pasa de 93 a 70 mg/g. Tanto la función renal como el perfil lipídico se mantuvieron estables. En relación con el peso, tras el inicio de la semaglu-

tida, el paciente pasó de 123 a 117,2 kg en seis meses (pérdida de 5,8 kg y el 4,7 % del peso).

A raíz del inicio de la semaglutida, el paciente refiere mejoría en la calidad de vida autopercibida (fundamentalmente debido a la pérdida de peso) y muestra una mayor adherencia a las medidas higienicodietéticas pautadas desde la consulta de enfermería, reduciendo las transgresiones dietéticas y comenzando a caminar 45 minutos al día, tres veces por semana. A su vez, muestra gran satisfacción al reducir el número de pinchazos y la cantidad de insulina que se estaba administrando.

Dada la mejora en el control metabólico, con la HbA_{1c} en objetivo, la pérdida de peso y, sobre todo, la adherencia actual del paciente a las medidas higienicodietéticas, se deriva de nuevo a consultas de Endocrinología para valorar la cirugía bariátrica.

OTRA INFORMACIÓN DE INTERÉS

Presentamos el caso de un paciente con DM2 y obesidad de grado III como principal comorbilidad de la enfermedad. Tras el diagnóstico, y ante el fracaso de las medidas higienicodietéticas, se opta por iniciar tratamiento con sulfonilureas, centrado en una aproximación glucocéntrica⁴, en busca del control de la HbA_{1c}, por encima de abordar un aspecto fundamental en la enfermedad como es el control del peso. Se llevó a cabo una intensificación progresiva secundaria al mal control de la DM que llevó a pautar un tratamiento con sulfonilureas en dosis máxima, junto con metformina e inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4, y a sustituir posteriormente la sulfonilurea por insulina, lo que conllevó todo ello un aumento del peso del paciente.

Dado el fracaso en cuanto a la consecución de objetivos metabólicos, y la obesidad de grado III que presentaba el paciente, se derivó al paciente a consultas de Endocrinología. Valorado en dicha consulta, se planteó inicialmente cirugía metabólica. La cirugía metabólica se debe recomendar para el tratamiento de la DM2 en los candidatos quirúrgicos adecuados con un IMC >40 kg/m² independientemente del nivel de control metabólico, y en pacientes con un IMC entre 35 y 39,9 kg/m² cuando la hiperglucemia no se controla a pesar de cambios en el estilo de vida y la terapia médica óptima. Se debería considerar en adultos con DM2 e IMC entre 30 y 34,9 kg/m² si no se alcanza una pérdida de peso y mejoría de las comorbilidades (incluida la hiperglucemia) con métodos no quirúrgicos⁵. Se ha demostrado sistemáticamente que la cirugía bariátrica mejora de forma espectacular y rápida la glucosa en sangre, al

tiempo que permite una disminución de los medicamentos hipoglucemiantes orales y el uso de insulina⁶, revirtiendo eficazmente la DM hasta en el 80 % de los pacientes⁷. Del mismo modo, se ha demostrado una reducción de eventos cardiovasculares mortales y no mortales y mejoría de otros factores de riesgo cardiovascular e incluso cáncer^{5,8}. Los resultados a largo plazo de la cirugía bariátrica dependen de múltiples factores, incluido el tipo de cirugía realizada, las comorbilidades y la adherencia del paciente a los cambios en el estilo de vida⁷. Dada la escasa implicación de nuestro paciente para realizar dichos cambios, se desestima la intervención quirúrgica.

Por otro lado, se ha demostrado que pérdidas de peso entre un 5 y un 10 % reducen hasta un 1 % la HbA_{1c} y disminuyen la necesidad fármacos hipoglucemiantes⁹. Basándose en una estrategia adipocéntrica (que considera al paciente con DM2 un paciente con sobrepeso/obesidad que además tiene otras comorbilidades asociadas, entre ellas la DM)⁴, y tras desestimar la cirugía metabólica, Endocrinología sustituye el inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 por arGLP1 (liraglutida). Los arGLP1 son fármacos hipoglucemiantes de la familia de las incretinas que actúan estimulando la secreción de insulina por parte del páncreas e inhibiendo la secreción de glucagón de forma dependiente de los niveles de glucosa, lo que disminuye el riesgo de hipoglucemia. Además, no solo tienen un efecto hipoglucemiante, con reducciones de la HbA_{1c}, sino también en el control del peso, que se debe a la ralentización del vaciado gástrico, lo que genera sensación de saciedad y, por lo tanto, una menor ingesta calórica^{10,11}. Existen distintos tipos de arGLP1: análogos de acción corta (exenatida y lixisenatida), que fundamentalmente tienen efecto sobre la glucemia posprandial, y de acción prolongada (exenatida de acción prolongada, liraglutida, dulaglutida y semaglutida), que actúan principalmente sobre la glucemia basal. La subclase de arGLP1 de acción prolongada ha demostrado ser más eficaz que la de acción corta¹². Dado que en nuestro caso no se consigue una mejoría de HbA_{1c} ni de peso con liraglutida, se decide el cambio a lixisenatida para buscar un mejor control de las glucemias posprandiales.

La mayoría de las guías de práctica clínica (American Diabetes Association [ADA], Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria de la Salud [redGDPS], Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición [SEEN], ADA/European Association for the Study of Diabetes [EASD], etc.)¹³⁻¹⁶, cuando el condicionante clínico predominante de los pacientes con DM2 es la obesidad, recomiendan tratamiento con arGLP1 o inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2. Dado que nuestro paciente ya se encontraba en tratamiento con lixisenatida, y persistía un mal

control tanto de HbA_{1c} como de peso, se inicia tratamiento con empagliflozina en busca de un efecto sinérgico con ambos fármacos. A los seis meses se objetiva una buena respuesta a este cambio, con una reducción de la HbA_{1c} del 1,36 % y una pérdida de peso de 6,6 kg.

En junio de 2019 se comercializa en España la semaglutida, un nuevo arGLP1 de acción prolongada que se administra en dosis única semanal. Tres de los estudios del programa de desarrollo clínico de la semaglutida (SUSTAIN 3, 7 y 10) demostraron superioridad de la semaglutida frente a la exenatida de acción prolongada, la dulaglutida y la liraglutida, respectivamente, en cuanto a reducción de HbA_{1c} y peso¹⁷⁻²⁰. Por otro lado, un metanálisis demostró que la semaglutida (1 mg/semana), como complemento de uno o dos antidiabéticos orales, es el arGLP1 más eficaz en términos de reducción de HbA_{1c} y peso después de seis meses de tratamiento. La semaglutida en dosis de 0,5 mg/semana

también reduce significativamente la HbA_{1c} y el peso en comparación con la mayoría de los arGLP1²¹. Basándonos en estos estudios, decidimos sustituir la lixisenatida por la semaglutida en dosis ascendente hasta 1 mg s.c. semanal, con lo que se redujo la HbA_{1c} hasta el 6,54 % y el peso en 5,8 kg y se alcanzó el objetivo de control metabólico que nos habíamos planteado en este paciente (HbA_{1c} <7 %). Con esta mejoría conseguida, el paciente presenta una mayor motivación para adherirse a las medidas higiénico-dietéticas, lo que llevó a plantear de nuevo la cirugía metabólica.

Como conclusión, queremos incidir en la importancia de no cesar en la optimización del tratamiento en búsqueda de los objetivos planteados, individualizando este en función de las características principales del paciente: en nuestro caso, destacó la asociación entre DM y obesidad.

BIBLIOGRAFÍA

- Gomis R, Artola S, Conthe P, Vidal J, Casamor R, Font B; investigadores del Grupo de Estudio OBEDIA. Prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 en pacientes ambulatorios con sobrepeso u obesidad en España. Estudio OBEDIA. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:485-92.
- Lecube A, Monereo S, Rubio MA, Martínez-de-Icaya P, Martí A, Salvador J, et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Posicionamiento de la sociedad española para el estudio de la obesidad de 2016. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2017;64(Supl 1):S15-22.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
- Gorgojo Martínez JJ. Glucocentrismo o adipocentrismo: una visión crítica de los consensos y guías clínicas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:541-9.
- American Diabetes Association. Obesity management for the treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S89-97.
- Sridharan K, Kalayarasan R, Kamalanathan S, Kamalanathan S, Sahoo J, Kar SS, Nandhini LP, et al. Change in insulin resistance, beta cell function, glucagon-like peptide-1 and calcitonin levels two weeks after bariatric surgery. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13:2142-7.
- Hallberg SJ, Gershuni VM, Hazbun TL, Athinarayanan SJ. Reversing type 2 diabetes: a narrative review of the evidence. *Nutrients*. 2019;11:766.
- Pareek M, Schauer PR, Kaplan LM, Leiter LA, Rubino F, Bhatt DL. Metabolic surgery: weight loss, diabetes, and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:670-87.
- García Soidán J (coord.). Guía de diabetes tipo 2 para clínicos: recomendaciones de la redGDPS. Fundación RedGDPS; 2018. Disponible en: URL: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos> [último acceso: 30 de agosto de 2020].
- Overgaard RV, Lindberg SØ, Thielke D. Impact on HbA1c and body weight of switching from other GLP-1 receptor agonists to semaglutide: a model-based approach. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21:43-51.
- Gorgojo Martínez JJ. Características de los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1. Experiencia en vida real. *Diabetes Práctica* 2020;11(Supl Extr 1):S1-48.
- Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*. 2019;181:R211-34.
- Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, Rossing P, Mingrone G, Mathieu C, et al. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43:487-93.
- American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2020. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl 1):S98-110.
- Mata Cases M, Artola Menéndez S, Diez Espino J, Ezkurra Loiola P, García Soidán FJ, Franch Nadal J. Algoritmo de

tratamiento de la DM2 de la redGDPS de 2020. Disponible en: URL: www.redgdps.org [último acceso: 30 de agosto de 2020].

16. Grupo de trabajo de diabetes de la SEEN. Documento de abordaje integral de la DM2. 2019. Disponible en: URL: www.seen.es [último acceso: 30 de agosto de 2020].
17. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus exenatide ER in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 3): a 56-week, open-label, randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41:258-66.
18. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, Lüdemann J, Andreassen C, Navarria A, et al.; SUSTAIN 7 investigators. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6:275-86.
19. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020;46:100-9.
20. Gæde P, Johansen P, Tikkanen CK, Pollock RF, Hunt B, Malkin SJP. Management of patients with type 2 diabetes with once-weekly semaglutide versus dulaglutide, exenatide ER, liraglutide and lixisenatide: a cost-effectiveness analysis in the Danish setting. *Diabetes Ther*. 2019;10:1297-317.
21. Witkowski M, Wilkinson L, Webb N, Weids A, Glah D, Vrazic H. A Systematic literature review and network meta-analysis comparing once-weekly semaglutide with other GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes previously receiving 1-2 oral anti-diabetic drugs. *Diabetes Ther*. 2018;9:1149-67.