

Seminarios de diabetes

Comparativa entre los diversos tratamientos de la hiperglucemia: estrategias para minimizar la ganancia ponderal en la diabetes tipo 2

Comparison between several antihyperglycemic treatments: strategies to minimize weight gain in type 2 diabetes

R. Tirado, A. Caixàs

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Instituto Universitario Parc Taulí. Universitat Autònoma de Barcelona

Resumen

La pérdida de peso es fundamental para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2, dado que se asocia a disminución de la resistencia a la insulina y a mejoría del control metabólico. Sin embargo, los fármacos disponibles para el tratamiento de la hiperglucemia tienen un efecto variable sobre el peso: los análogos del GLP-1 lo disminuyen; el tratamiento con sulfonilureas, meglitinidas, tiazolidindionas e insulina se asocia a ganancia ponderal, mientras que la metformina, los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV y los inhibidores de la alfa-glucosidasa tienen un efecto neutral en el peso. Al mismo tiempo, la mayoría de guías de práctica clínica para el tratamiento de la hiperglucemia proponen escaladas terapéuticas sin tener en cuenta la ganancia ponderal. El objetivo de este seminario es revisar el efecto sobre el peso de los diversos tratamientos para la hiperglucemia y proponer estrategias terapéuticas para minimizar la ganancia ponderal asociada al tratamiento de la diabetes tipo 2.

Palabras clave: agentes orales, antihiperglucemiantes, diabetes tipo 2, ganancia ponderal.

Abstract

Weight loss is important for treatment of type 2 diabetic patients, because it is associated with a decrease in insulinresistance and with the improvement of metabolic control. However, the available antihyperglycemic treatments may have variable effects on body weight. GLP-1 analogues induce weight loss. Sulfonylureas, meglitinides, thiazolidinediones and insulin are associated with weight gain, whereas metformin, dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and alpha-glucosidase inhibitors are weight neutral. Concomitantly, most of the clinical practice guidelines for diabetes treatment propose therapeutical steps independently of their effect on weight. The aim of this seminary is to review the effect of different antihyperglycemic treatments on weight and propose strategies to minimize weight gain in type 2 diabetes.

Keywords: oral agents, antihyperglycemic agents, type 2 diabetes, weight gain.

Introducción

La obesidad desempeña un papel importante tanto en la aparición como en la progresión de la diabetes mellitus tipo 2. La mayoría de pacientes diabéticos son obesos o padecen sobrepeso en el momento del diagnóstico. En estos pacientes la pérdida ponderal es fundamental, dado que se asocia a disminución de la resistencia a la insulina¹ y del riesgo cardiovascular², así como a mejoría del control metabólico y necesidad de menor número de fárma-

cos para alcanzar un buen control³. Sin embargo, los fármacos utilizados en el tratamiento de la diabetes tienen distintos efectos sobre el peso corporal: algunos lo incrementan significativamente, mientras que otros lo reducen o ejercen un efecto neutral sobre él. El objetivo de este seminario es revisar cuál es el efecto sobre el peso de cada uno de los fármacos disponibles en España para el tratamiento de la diabetes, así como proponer estrategias de tratamiento que puedan minimizar la ganancia ponderal.

Efectos de los distintos fármacos sobre el peso

El tratamiento con metformina en monoterapia o terapia combinada con otros fármacos antihiperglucemiantes se ha asociado a un efecto neutral sobre el peso⁴, aunque cabe mencionar que en algunos estudios se ha asociado a disminución del mismo⁵. En el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)⁶ los pacientes tratados con metformina no experimentaron cambios en su peso después de 3 años de tratamiento, y a los 6 y 10 años de

Fecha de recepción: 12 de marzo de 2010
Fecha de aceptación: 28 de marzo de 2010

Correspondencia:

R. Tirado. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de Sabadell. Instituto Universitario Parc Taulí. Taulí, s/n. 08208 Sabadell. Correo electrónico: rtirado@tauli.cat

Lista de acrónimos citados en el texto:

ADA: American Diabetes Association; EASD: European Association for the Study of Diabetes; HbA_{1c}: hemoglobina glicosilada; IDPP-IV: inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV; TZD: tiazolidindionas; UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.

seguimiento ganaron menos peso que los pacientes tratados con sulfonilureas o insulina. Al mismo tiempo, la adición de metformina al tratamiento con dosis máximas de sulfonilureas en diabéticos tipo 2 con mal control metabólico no se ha asociado a ganancia ponderal⁷. Se desconoce el mecanismo de acción exacto del fármaco sobre el peso corporal, pero se ha descrito que disminuye el aporte calórico⁸ y la grasa visceral, especialmente a nivel hepático⁵. Algunos autores han demostrado que la metformina es un inhibidor de la enzima dipeptidilpeptidasa IV⁹, y otros que actúa incrementando directamente los niveles de GLP-1, pudiendo ser ésta una explicación de sus efectos anorexígenos.

Los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa IV (IDPP-IV) ejercen también un efecto neutral sobre el peso. La adición de sitagliptina a pacientes tratados con metformina¹⁰ o pioglitazona no se ha asociado a ganancia ponderal⁷. El tratamiento con vildagliptina tampoco se ha asociado a cambios en el peso¹¹.

El tratamiento con tiazolidindionas (TZD), sulfonilureas, meglitinidas e insulina se acompaña de ganancia ponderal. Las TZD producen incremento de peso, en monoterapia y en terapia combinada. El tratamiento con pioglitazona en monoterapia, comparado con placebo, se asoció a incremento de peso en un estudio de 23 semanas, doble ciego y aleatorizado. La ganancia de peso fue mayor en aquellos pacientes con mayor índice de masa corporal basal y en los tratados con dosis más altas del fármaco. Así pues, pioglitazona produce ganancia ponderal dosisdependiente¹². Se han observado efectos similares sobre el peso corporal con el tratamiento combinado de pioglitazona con metformina, sulfonilureas o insulina, siendo el incremento de menor magnitud cuando la terapia combinada es con metformina⁷. La ganancia ponderal asociada al tratamiento con pioglitazona es equivalente a la producida por glibenclamida, pero con menor número de hipoglucemias y episodios cardiovasculares¹³. El tratamiento en monoterapia con rosiglitazona, metformina o gliburida en pacientes diabéticos tipo 2 de reciente diagnóstico fue comparado en el Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). Los pacientes tratados con rosiglitazona ganaron una media de 2,5 kg a los 4 años de seguimiento, siendo el incremento mayor que en los pacientes tratados con metformina o gliburida¹⁴. Resultados similares se han obtenido en estudios en los que se ha utilizado rosiglitazona en monoterapia o en tratamiento combinado⁷. No está claro el mecanismo por el que las TZD incrementan el peso. Podría estar relacionado con su efecto en el tejido adiposo, incrementando la diferenciación de nuevos adipocitos, especialmente a nivel del tejido adiposo subcutáneo^{12,15}, o con la retención hídrica que producen en algunos pacientes.

Las sulfonilureas, en general, producen también ganancia ponderal. El incremento de peso que ocasionan es variable, y depende del tipo de sulfonilurea empleada y del tiempo de duración del tratamiento. Las sulfonilureas de tercera generación ofrecen un perfil más favorable que las de primera generación, con menor ganancia ponderal. Mientras que glimepirida, glipicida y gliclacida tienen un efecto neutro sobre el peso durante el primer año de tratamiento⁷, glibenclamida y clorpropamida lo incrementan. En el UKPDS¹⁶, los pacientes tratados con las sulfonilureas gli-

benclamida o clorpropamida ganaron una media de 5 kg durante 6 años de seguimiento, siendo el incremento más importante durante el primer año. En algunos estudios, de corta duración, el tratamiento con sulfonilureas se ha asociado a pérdida de peso o a estabilidad ponderal¹⁷. Éste es el caso de un estudio que comparó el tratamiento con glimepirida frente a glibenclamida durante un año, y que mostró que los pacientes tratados con glimepirida presentaban mayor pérdida ponderal que los tratados con glibenclamida. En comparación con otras terapias antihiperglucemiantes, el tratamiento con sulfonilureas en monoterapia causa mayor incremento de peso que el tratamiento con metformina o repaglinida⁷. La ganancia ponderal que producen es similar a la causada por pioglitazona¹³ y menor que la causada por insulina¹⁶. Las sulfonilureas causan incremento de peso por su efecto insulino-trópico y por la ingestión de *snacks* para compensar o prevenir la hipoglucemia. Como hemos comentado, aunque en menor grado que las sulfonilureas, las meglitinidas también ocasionan ganancia ponderal por sus efectos insulino-trópicos, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado con metformina¹⁸, insulina NPH, gliclacida o TZD⁷.

La insulina es el fármaco antihiperglucemiante que se asocia a una mayor ganancia ponderal. Ésta se debe a los efectos anabolizantes que ejerce sobre el músculo¹⁹ y el tejido adiposo²⁰. Como en el caso de las sulfonilureas, la ingestión de *snacks* para resolver o prevenir la hipoglucemia puede contribuir al incremento de peso. El 50% de la ganancia ponderal por insulina se produce durante el primer año de tratamiento. En el UKPDS, a los 10 años de seguimiento, la insulina fue el fármaco con un mayor efecto sobre el peso, con un incremento medio de 4 kg. La ganancia ponderal producida por la insulina es mayor si se utiliza junto a TZD o sulfonilureas que en monoterapia, y es variable en función del tipo de insulina y el tipo de pauta utilizada⁷. La insulina detemir es la insulina que induce una menor ganancia ponderal en pacientes diabéticos tipo 1 y tipo 2⁷. El incremento de peso que produce en monoterapia es menor que el producido por el tratamiento con insulina glargina o NPH en monoterapia²¹. Al mismo tiempo, el tratamiento con insulina glargina se ha asociado a un menor incremento de peso que el tratamiento con NPH a las 16 y 28 semanas de tratamiento, pero estas diferencias no se han confirmado en otros trabajos de 36 y 52 semanas de seguimiento⁷. La monodosis nocturna de NPH junto con fármacos orales es la pauta que se ha asociado a un menor incremento de peso²¹. Por último, las insulinas aspártica, lispro y glulisina inducen el mismo incremento ponderal que la insulina regular, y las insulinas lispro y aspártica en combinación con su análogo lento producen mayor incremento de peso que la insulina glargina en monoterapia⁷. No está clara la razón por la que la detemir produce menor ganancia ponderal.

Del arsenal terapéutico disponible para el tratamiento de la hiperglucemia, los únicos fármacos que producen una clara pérdida ponderal son los análogos del GLP-1, de los que actualmente sólo está comercializada exenatida. Así, la adición de exenatida al tratamiento con metformina²², sulfonilurea, o metformina y sulfonilurea⁷ se ha asociado a pérdida de peso, con una media de

-4,7 kg a los 2 años de tratamiento, siendo ésta de mayor magnitud con la dosis de 10 µg/12 h que con la de 5 µg/12 h, y cuando la combinación es únicamente con metformina⁷. En terapia combinada con TZD también se ha asociado a disminución de peso⁷. Existen estudios que han evaluado la adición de exenatida frente a insulina al tratamiento en pacientes con control metabólico subóptimo tratados con metformina y sulfonilureas. En estos pacientes el tratamiento con exenatida se asoció a pérdida ponderal, mientras que el tratamiento con insulina ocasionó ganancia ponderal²³ (a igual mejoría del control metabólico).

Por último, los estudios que han evaluado el efecto sobre el peso de los inhibidores de la alfa-glucosidasa han obtenido resultados controvertidos, pues mientras que en unos ejercen un efecto neutro sobre el peso, en otros lo reducen²⁴. Un posible mecanismo para justificar la pérdida ponderal sería la pérdida de energía que producen por el incremento en la fermentación colónica. En la tabla 1 se recoge el efecto de los fármacos antihiper glucemiantes sobre el peso y el control metabólico.

Estrategias para minimizar la ganancia ponderal

Actualmente no existe suficiente evidencia científica para recomendar el tratamiento con una combinación de fármacos en concreto. La guía de práctica clínica para el tratamiento de la hiperglucemia en el paciente diabético tipo 2 de la ADA/EASD²⁵ propone una escalada terapéutica que no tiene en cuenta el efecto de los fármacos sobre la ganancia ponderal. La primera opción de tratamiento son los cambios en el estilo de vida, junto con metformina. Esta opción es correcta para los posibles efectos sobre el peso. Sin embargo, si tras 3 meses de tratamiento con ambas medidas no se alcanza un control metabólico correcto (HbA_{1c} <7%), la citada guía recomienda añadir sulfonilureas o insulina. Asimismo, propone como fármacos que usar en segunda línea pioglitazona o análogos del GLP-1, mientras que los IDPP-IV y acarbose no se contemplan en el algoritmo de tratamiento. Sin duda, el tratamiento con sulfonilureas y/o insulina constituye la opción más económica y efectiva pero, como ya hemos comentado, es la que se asocia a una mayor ganancia ponderal. Está claro que la mayoría de guías abogan por el uso de la combinación de fármacos con mayor poder antihiper glucemiante y mejor relación coste-efectividad, con el objetivo prioritario de conseguir niveles de HbA_{1c} óptimos y evitar complicaciones microvasculares. No obstante, para conseguir un control glucémico óptimo, en la mayoría de pacientes es necesario utilizar fármacos que producen aumento de peso.

No está claro si la ganancia ponderal debida al tratamiento farmacológico de la diabetes se asocia a un incremento del riesgo cardiovascular²⁶, pero sí se sabe que el incremento del índice de masa corporal en los pacientes con diabetes tipo 2 se asocia a bajo rendimiento físico, empeoramiento de la calidad de vida y repercusiones psicológicas negativas²⁷, y que además la obesidad dificulta el manejo de la enfermedad²⁸.

Considerando las repercusiones que tiene la obesidad en el manejo de la diabetes y la dificultad que ofrece para conseguir un

Tabla 1. Tratamientos para la hiperglucemia: efecto sobre el peso y sobre el control metabólico (descenso esperado de la HbA_{1c} en monoterapia)

Intervención	Efecto sobre el peso	Descenso de la HbA _{1c} en monoterapia (%)
Modificación del estilo de vida	± / ↓	1,0-2,0
Metformina	± / ↓	1,0-2,0
IDPP-IV	±	0,5-0,8
TZD	↑	0,5-1,4
Sulfonilureas	↑	1,0-2,0
Meglitinidas	↑	0,5-1,5
Insulina	↑	1,5-3,5
Análogos del GLP-1	↓	0,5-1,0
Inhibidores de la alfa-glucosidasa	± / ↓	0,5-0,8

±: efecto neutral; ↑: incremento de peso; ↓: descenso de peso.

Tabla 2. Combinación de tratamientos para la diabetes con efecto favorable y desfavorable sobre el peso

Efecto favorable	Efecto desfavorable
<ul style="list-style-type: none"> • Metformina • Metformina + IDPP-IV • Metformina + análogo del GLP-1 • Metformina + inhibidor de la alfa-glucosidasa 	<ul style="list-style-type: none"> • Metformina + pioglitazona • Metformina + sulfonilurea^a • Metformina + insulina^b • Metformina + meglitinida • Metformina + sulfonilurea + pioglitazona • Metformina + sulfonilurea + pioglitazona + insulina

^aGlimepirida, glibenclámda y gliclacida se asocian a menor ganancia ponderal, comparado con glibenclámda y clorpropramida. ^bLa insulina detemir es la que se asocia a menor ganancia ponderal.

control metabólico correcto, habría que considerar pautas farmacológicas que, sin comprometer el control glucémico, minimizaran los efectos negativos sobre el peso corporal (tabla 2). Sin duda, el pilar del tratamiento de la diabetes tipo 2 con obesidad es la modificación en el estilo de vida, junto con metformina. Si el tratamiento con metformina no se tolera correctamente o es insuficiente, proponemos iniciar o añadir un IDPP-IV, por el efecto neutro que éstos ejercen sobre el peso. Si el objetivo es perder peso, se puede añadir un análogo del GLP-1 a la metformina. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser reacios a la vía de administración subcutánea.

Cuando los pacientes tratados con modificaciones en el estilo de vida, metformina y/o IDPP-IV requieran otro fármaco, deberá valorarse la adición de pioglitazona o sulfonilureas. Dado que la ganancia ponderal asociada al tratamiento con sulfonilureas se considera equivalente a la asociada a pioglitazona, los pacientes con una importante resistencia a la insulina y sin contraindicaciones para el tratamiento con TZD probablemente se beneficiarán