



Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad

Pharmacological treatment of diabetes mellitus type 2 directed to patients with overweight and obesity.

Raúl Mellado-Orellana,¹ Erika Salinas-Lezama,¹ Diana Sánchez-Herrera,¹ Jaime Guajardo-Lozano,¹ Enrique Juan Díaz-Greene,³ Federico Leopoldo Rodríguez-Weber²

Resumen

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad multifactorial y de carácter crónico que requiere un tratamiento integral a lo largo de la vida del paciente y con necesidad de ajustes constantes de acuerdo con los requerimientos específicos de cada paciente. Se ha identificado que la disminución de peso en pacientes diabéticos puede retrasar la progresión de la enfermedad e incluso retrasar o evitar su aparición. Además de ser un factor benéfico en las metas de tratamiento de los pacientes diabéticos, la disminución del peso puede lograr cambios clínicamente significativos en las concentraciones totales de glucosa sérica, hemoglobina glucosilada (HbA1C) y en las concentraciones de triglicéridos. En la actualidad las recomendaciones basadas en evidencia están dirigidas a la intervención farmacológica, quirúrgica y cambios en el estilo de vida en el manejo de la obesidad como parte del tratamiento integral de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los tratamientos farmacológicos tradicionales contra la diabetes mellitus tipo 2 pueden aumentar aún más el peso y esto puede disminuir los beneficios del control glucémico adecuado. Es importante identificar la injerencia de cada grupo de fármacos en el peso.

PALABRAS CLAVE: Diabetes mellitus tipo 2; pérdida de peso; hemoglobina glucosilada; obesidad.

Abstract

Diabetes mellitus type 2 (DM2) is a chronic and multifactorial disease that requires an integral treatment throughout the life of the patient and in need of constant adjustments according to specific requirements of each patient. It is well established that weight loss in diabetic patients may delay the progression of the disease or even delay its onset. In addition to being a beneficial factor in the treatment goals of diabetic patients, weight reduction can achieve clinically significant changes in serum glucose, glycated hemoglobin (HbA1c) and triglyceride levels. Evidence-based recommendations are currently aimed at pharmacological, surgical and lifestyle changes in the management of obesity as part of the comprehensive treatment of patients with diabetes mellitus type 2. Traditional pharmacological treatments for diabetes mellitus type 2 may further increase weight and this may decrease the benefits of adequate glycemic control. It's important to identify the interference of each drug group on weight.

KEYWORDS: Diabetes mellitus type 2; Weight loss; Glycated hemoglobin; Obesity.

¹ Residente de Medicina Interna y alumno de posgrado.

² Profesor adjunto del curso de Medicina Interna.

³ Profesor titular del curso de Medicina Interna.

Hospital Ángeles Pedregal, Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México

Recibido: 23 de agosto 2018

Aceptado: 3 de diciembre 2018

Correspondencia

Federico L Rodríguez Weber
urgenciashap15@hotmail.com

Este artículo debe citarse como

Mellado-Orellana R, Salinas-Lezama E, Sánchez-Herrera D, Guajardo-Lozano J y col. Tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus tipo 2 dirigido a pacientes con sobrepeso y obesidad. Med Int Méx. 2019 julio-agosto;35(4):525-536.
<https://doi.org/10.24245/mim.v35i4.2486>

ANTECEDENTES

La Organización Mundial de la Salud estima que existen aproximadamente 415 millones de pacientes con diabetes de entre 20 y 79 años de edad y se predice que para el año 2040 la población diabética de entre 20 y 79 años se incrementará a 642 millones aproximadamente.¹

Más de un tercio de la población adulta en Estados Unidos cumple criterios diagnósticos de sobrepeso u obesidad por índice de masa corporal (IMC) igual o mayor a 25 kg/m² o 30 kg/m², respectivamente, según la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{1,2} Se estima que 90% de esta población padecerá diabetes mellitus 2.³ Además de ser un factor benéfico en las metas de tratamiento de los pacientes diabéticos, la disminución del peso puede lograr cambios clínicamente significativos en las concentraciones totales de glucosa sérica, hemoglobina glucosilada (HbA1c) y en las concentraciones de triglicéridos.⁴

Existen distintas enfermedades que se asocian con mayor incidencia en pacientes obesos, como hipertensión arterial sistémica, evento vascular cerebral, infarto agudo de miocardio, dislipidemia, diabetes mellitus 2, depresión, síndrome de apnea obstructiva del sueño, osteoartritis, entre otras.² En México se estima que más de 40% de los pacientes diabéticos no están diagnosticados y, por ende, la asociación entre diabetes mellitus 2 y obesidad está infraestimada.

El exceso de peso se relaciona con resistencia a la insulina, alteración de la homeostasia de la glucosa y otros factores de riesgo cardiovascular observados en pacientes con diabetes mellitus 2, incluyendo hipertensión y dislipidemia. La localización de la grasa en el cuerpo tiene un efecto significativo en la salud; especialmente en el área visceral, el hígado, el músculo y en las células beta pancreáticas puede empeorar la tolerancia a la glucosa en pacientes con diabetes mellitus 2.⁵

El manejo de pacientes diabéticos con obesidad suele ser un reto para el médico y es importante la individualización del tratamiento dirigido a las comorbilidades y características de cada caso. En las guías de tratamiento de la Asociación Americana de Diabetes, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes y la Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos, en sus actualizaciones más recientes, abordan el manejo de los pacientes con obesidad y diagnóstico de diabetes mellitus 2.^{6,7} Es importante reconocer que si bien existen tratamientos farmacológicos que logran adecuado control glucémico en pacientes con diabetes mellitus 2, muchas de ellas generan aumento de peso, lo que podría interferir con los beneficios metabólicos logrados con adecuadas cifras de glucosa, además de ser causa de mal apego al tratamiento por el temor a la ganancia de peso por parte de los pacientes.

Epidemiología

La diabetes mellitus 2 es una enfermedad crónica que afecta a millones de adultos en todo el mundo, lo que la convierte en un reto para los sistemas de salud.

Múltiples estudios han demostrado que el riesgo de intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus 2 está estrechamente relacionado con la obesidad y el sobrepeso, además del tiempo de exposición a estos dos factores de riesgo.⁷ Alrededor de 50% de los pacientes con intolerancia a la glucosa padecerán diabetes mellitus en diez años si no se realiza ninguna intervención en el estilo de vida y aunque estos cambios no necesariamente tendrán un efecto preventivo en la aparición de diabetes en todos los individuos, pueden retrasar el inicio de la enfermedad.⁸

La obesidad es uno de los factores de riesgo más importantes de diabetes mellitus tipo 2 y se estima que entre 60 y 90% de los pacientes tienen sobrepeso u obesidad antes del diagnóstico. El



sobrepeso aumenta el riesgo de enfermedad coronaria en individuos sanos y esta asociación puede ser aún más importante en las personas con diabetes, es responsable de más de 75% de las muertes. Un estudio transversal reciente de 44,000 pacientes con diabetes mellitus 2 reportó que 80% tenía sobrepeso, de los que 37% eran obesos.⁵

De acuerdo con el Instituto Nacional de Salud Pública, se encontró que la prevalencia de diabetes en el país pasó de 9.2% en 2012 a 9.4% en 2016, esto con base en un diagnóstico previo de la enfermedad. Entre esta población, la incidencia en mujeres se reporta en 10.3% y de hombres 8.4%. Esta tendencia se observa en localidades urbanas (10.5% en mujeres y 8.2% en hombres) y en rurales (9.5% en mujeres, 8.9% en hombres). La mayor prevalencia de diabetes se observa entre los hombres de 60 a 69 años (27.7%) y las mujeres de este mismo grupo de edad (32.7%) y de 70 a 79 años (29.8%).⁹

Consideraciones clínicas

Existe evidencia suficientemente fuerte para concluir que las personas con intolerancia a la glucosa disminuyen notablemente el riesgo de padecer diabetes mellitus 2 o hipertensión arterial sistémica cuando logran cambiar su estilo de vida.^{7,10} Muchos estudios controlados con distribución al azar han demostrado los beneficios de las intervenciones en el estilo de vida, retrasando el inicio o la progresión de la intolerancia a la glucosa que puede manifestarse posteriormente como diabetes mellitus 2, al menos mientras el cambio en el estilo de vida continúe.⁸

Aunque se sabe que existe relación entre la obesidad y el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, aún no hay muchos estudios que describan de manera precisa la asociación de la grasa visceral, que es mucho más dañina metabólicamente que la subcutánea y el riesgo de padecer intolerancia

a la glucosa entre pacientes con circunferencia abdominal aumentada.⁷

Fisiopatología

La diabetes mellitus 2 se distingue por la combinación de resistencia a la insulina, falla en las células beta en un escenario de exceso de adiposidad (típicamente obesidad de distribución abdominal) y una vida sedentaria. La denominada teoría visceral establece que el aumento de depósitos grasos viscerales lleva al aumento del flujo de ácidos grasos libres y a la inhibición de la acción de la insulina.

La gran cantidad de ácidos grasos no esterificados reduce la utilización de glucosa por el músculo esquelético, estimula la producción hepática de lipoproteínas de muy baja densidad, glucosa y potencia la secreción aguda de insulina estimulada por glucosa. El efecto lipotóxico en las células beta pancreáticas por los ácidos grasos libres a largo plazo podría ser parte de la relación entre la obesidad, la resistencia a la insulina y la aparición de diabetes mellitus 2.¹¹ De esta forma, se resumen los tres mecanismos principales predisponentes de diabetes mellitus 2, que son: resistencia a la insulina, aumento de ácidos grasos libres y el desequilibrio de las citocinas proinflamatorias.

Tratamiento

Generalidades

En los pacientes con sobrepeso y obesidad, se hace hincapié en la pérdida de 5 al 10% del peso corporal, con el objetivo de mejorar las concentraciones de glucosa y, de igual forma, disminuir los factores de riesgo cardiovascular. La terapia farmacológica debe indicarse como factor agregado a la modificación del estilo de vida, por ende, es importante que en la selección del medicamento, no se prescriba uno

que tenga como efecto adverso el aumento de peso, al contrario, es imperativo apoyarse en los medicamentos que tengan como efecto el mantenimiento o la disminución de éste.²

De acuerdo con la bibliografía, la pérdida de peso es directamente proporcional al beneficio que se obtiene en las comorbilidades concomitantes a la diabetes, como la hipertensión arterial sistémica y la dislipidemia, entre otras. A mayor pérdida de peso se consigue mejor control de glucosa, reducción de cifras tensionales, disminución en la producción de lípidos (triglicéridos, colesterol LDL y HDL) y, en consecuencia, menor necesidad de medicamentos para tratar esas comorbilidades.

Los dos factores que han demostrado ser preventivos y que más influyen en el padecimiento de la diabetes son la actividad física y la pérdida de peso en personas con sobrepeso y obesidad.¹² Entre las metas que se han establecido se habla de alcanzar y mantener una pérdida de 7% del peso corporal y 150 minutos de ejercicio aeróbico a la semana.¹² Para los pacientes que no responden a la intervención en el estilo de vida, el tratamiento farmacológico puede ser una opción porque se ha demostrado que previene la progresión de la diabetes mellitus 2.¹²

Diversos estudios han demostrado que en los pacientes obesos en los que se interviene con restricciones más estrictas en la dieta se puede alcanzar una reducción de la HbA1c de incluso 6.5% y la glucosa en ayuno a 126 mg/dL, incluso en ausencia de tratamiento farmacológico o algún otro procedimiento terapéutico.³ Se sugiere una pérdida sostenida de peso de 7% como la cifra óptima para lograr beneficios.¹³

Las mejorías inducidas por la pérdida de peso en las concentraciones de glucosa son más factibles cuando se cursa aún en la parte temprana de la historia natural de la enfermedad, esto es, cuan-

do la resistencia a la insulina asociada con la obesidad ha causado disfunción reversible de las células beta, pero la capacidad de secreción de insulina se mantiene relativamente conservada.³

Es imprescindible la selección de terapia farmacológica en beneficio máximo del paciente. Por ejemplo, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) de 10 años, estudio ampliamente conocido que analiza el efecto de las terapias establecidas contra la diabetes, reportó mejoría en el control de las cifras de glucemia, pero éstas se asociaron con ganancia de peso promedio de 5 kg en los grupos que recibieron intervenciones intensivas (principalmente con insulina). Se registró ganancia de peso promedio de 6.5 kg que se produjo de manera predominante en el grupo tratado con insulina como monoterapia.¹²

En los últimos años, se han desarrollado fármacos con nuevos mecanismos de acción, algunos de los cuales no causan incremento de peso como efecto secundario.^{13,14}

Tratamiento farmacológico

Los efectos adversos del tratamiento intensivo de la diabetes, particularmente los regímenes que incluyen insulina y algunos de los agentes hipoglucemiantes, incrementan el riesgo de hipoglucemia, así como ganancia de peso no intencionada.

Algunos de los medicamentos asociados con pérdida de peso son las biguanidas, de las que el principal exponente es la metformina o, bien, inhibidores de alfa glucosidasa, inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa, agonista del péptido parecido a glucagón tipo 1 y miméticos de amilina. Los inhibidores de DPP4 se reportan como medicamentos sin efecto en el peso corporal. Los anteriores se abordarán más adelante. Asimismo, los medicamentos que se



han relacionado con aumento de peso son los secretagogos, tiazolidinedionas y la insulina.¹⁵

La causa de esta ganancia de peso parece ser multifactorial. Aun cuando se sabe que la reducción en la glucosuria indudablemente contribuye a la ganancia de peso durante la intensificación de la terapia antidiabética, especialmente en pacientes con HbA1c basal elevada, se han propuesto otros mecanismos de la ganancia de peso en estos pacientes. Éstos incluyen:

- Reducción en el reciclaje de sustratos y disminución del gasto energético.
- Efectos anabólicos en las células grasas que ocasionan inhibición de la lipólisis, estimulación de la síntesis de triglicéridos y diferenciación de los adipocitos.
- Aumento en la sensación de hambre en respuesta a la neuroglucopenia durante episodios de hipoglucemia (insulina y tiazolidinedionas).
- Concentraciones disminuidas de leptina (insulina y sulfonilureas).
- Retención de sodio (insulina y tiazolidinedionas).^{16,17}

En la medida de lo posible, debe intentarse minimizar el consumo de medicamentos prescritos para tratar las comorbilidades que puedan ocasionar aumento de peso, como antipsicóticos atípicos, antidepresivos, glucocorticoides y anticonceptivos orales, entre otros.¹⁸

Los medicamentos para bajar de peso pueden ser benéficos junto con dieta, ejercicio y apoyo psicológico en pacientes con diabetes mellitus 2 e IMC a partir de 27 kg/m².

Sulfonilureas y secretagogos de insulina

Las sulfonilureas (por ejemplo, tolbutamida, glipizida, gliburida y glimepirida) se descubrie-

ron en el decenio de 1940 y se prescribieron en aquel entonces como el tratamiento de primera línea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Las sulfonilureas ejercen su efecto hipoglucémico en la unión de los receptores de sulfonilurea en las células beta pancreáticas, por ende, estimulan la secreción de insulina. Esta estimulación sobre la secreción de insulina es independiente de las concentraciones de glucosa y es sostenida por un periodo prolongado (típicamente un par de horas), característica que contribuye al incremento en el riesgo de hipoglucemia con estos agentes.¹⁹

Los ensayos clínicos que se han realizado en las décadas previas han demostrado que el tratamiento con sulfonilureas se ha acompañado de incremento significativo del peso. Esto se relaciona con su efecto insulínico, atribuible a mecanismos similares a la administración de insulinas y análogos (reducción de la glucosuria, aumento de la ingesta para prevenir hipoglucemias y efecto anabólico en el tejido adiposo).

Las meglitinidas, como repaglinida y nateglinida, son otra clase de secretagogos de insulina. Estos agentes producen estimulación más rápida y corta de la secreción endógena de insulina que la que producen las sulfonilureas, por lo que pueden tomarse antes de las comidas para ayudar a restablecer la respuesta secretora de la insulina prandial, que suele ser limitada en la diabetes mellitus 2. Sin embargo, al igual que con las sulfonilureas, las meglitinidas también se han asociado con aumento de peso.¹⁸

Se ha reportado que el aumento de peso puede ser menor si se administra de forma concomitante con otros agentes, principalmente la metformina.²⁰

Inhibidores de alfa glucosidasa

En este grupo se encuentran acarbosa, miglitol y voglibosa. Estos agentes retrasan la conversión

de los disacáridos y oligosacáridos en monosacáridos inhibiendo enzimas en el intestino delgado. Esto reduce la cantidad de glucosa que entra en la circulación después de las comidas y, por tanto, disminuye la glucosa posprandial (PPG). Sin embargo, se han reportado algunos efectos adversos gastrointestinales, que podrían ser consecuencia de disacáridos y oligosacáridos en el intestino delgado incompletamente digeridos, que resulta en la fermentación bacteriana en el colon.

El efecto de los inhibidores de la alfa glucosidasa sobre la HbA1c no es tan significativo en comparación con otros fármacos; sin embargo, una ventaja es que no parecen afectar el peso corporal; de hecho, algunos estudios informan una pérdida significativa de peso en pacientes que reciben este tipo de fármacos.

Se han sugerido varios mecanismos para explicar el efecto de los inhibidores de alfa glucosidasa en peso corporal. Se pensó que los efectos adversos gastrointestinales pueden hacer que los pacientes cambien los hábitos alimenticios, pero esta idea no ha sido del todo validada como factor real. Otra sugerencia ha sido que estos agentes pueden modular la liberación de algunos péptidos intestinales (por ejemplo, GLP-1) que juegan un papel importante en las señales de saciedad posprandial.²⁰

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas (TZD), como rosiglitazona y pioglitazona, aumentan la captación de glucosa en los tejidos periféricos. Esto, a su vez, tiene efectos benéficos en el tejido adiposo y redistribuye la grasa corporal de sitios viscerales a subcutáneos. El efecto sensibilizador de insulina de las TZD está mediado por la activación del receptor activado por proliferador de peroxisoma gamma, un receptor nuclear presente en altas concentraciones en adipocitos. Los pacientes

suelen aumentar de peso cuando se tratan con TZD, con aumento de la masa grasa proporcional a la mejoría del control glucémico.

Aunque la adiposidad corporal contribuye a un estado resistente a la insulina, las TZD reducen la resistencia a la insulina a pesar del aumento de peso que producen. Hay varias explicaciones para esta aparente contradicción. La redistribución de la grasa del depósito visceral a los sitios subcutáneos abdominales aumenta la sensibilidad a la insulina y al reducir la grasa en el hígado y en los músculos, la señalización de insulina en estos órganos podría mejorar a pesar del aumento de peso, porque la grasa se “transfiere” a sitios donde “no afecta” la acción de la insulina. Aunado a esto, la acción de la insulina se ve reforzada por el aumento del número de pequeños adipocitos que resulta del tratamiento con TZD, porque son más sensibles a la insulina que los grandes adipocitos.²⁰

También se ha observado que la pioglitazona aumenta el agua corporal total y que esto representa aproximadamente 75% del aumento de peso total que se genera por la ingesta de estos fármacos. Una observación publicada recientemente sugiere que la retención de agua y el aumento de peso asociados con la rosiglitazona pueden prevenirse con fenofibrato.²⁰

Inhibidores de dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4)

Los inhibidores de la DPP-4 previenen la degradación del GLP-1 endógeno en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, aumentan la secreción de insulina, inhiben la secreción de glucagón y mejoran la función de las células beta.²¹ La respuesta de incretina está alterada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, por lo que la inhibición de DPP-4 se dirige a restablecer el efecto de incretina al aumentar las concentraciones de GLP-1 biológicamente activo. Además, la inhibición de DPP-4 sólo afecta la secreción de



insulina dependiente de la glucosa y la liberación de glucagón, por tanto los inhibidores de la DPP-4 causan efectos insulínотrópicos menores en relación con las sulfonilureas y escasa o ninguna hipoglucemia, de esta forma, no se requiere aumentar la ingesta energética para compensar la hipoglucemia.²¹

Se demostró que la vildagliptina reduce de manera significativa las concentraciones de HbA1c en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 no tratados previamente con antidiabéticos orales o insulina. Sin embargo, los cambios de peso fueron mínimos y no significativos, por lo que se considera un fármaco recomendado, aunque no de primera línea en pacientes obesos.²⁰

Agonistas de GLP-1 (glucagon-like peptide-1) y análogos de la amilina

La incretina GLP-1 es un péptido de 31 aminoácidos que se secreta de células L en el sistema gastrointestinal en respuesta a la ingesta de alimentos y se une a los receptores GLP-1 en las células beta pancreáticas. La secreción de GLP-1 podría verse afectada en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, lo que resulta en reducción de GLP-1 durante la respuesta inducida por la ingesta de alimentos. En contraste con otros fármacos, como las sulfonilureas, los agonistas de GLP-1 disminuyen la glucosa estimulando la secreción de insulina en relación con las concentraciones de glucosa que se detectan en plasma, por tanto, tienen riesgo muy bajo de hipoglucemia. Los GLP-1 también suprimen la secreción inapropiadamente alta de glucagón, lo que conduce a la inhibición de la producción de glucosa hepática y, además, aumenta la sensación de saciedad al frenar el vaciamiento gástrico y la inhibición de la secreción de ácido gástrico.²⁰

GLP1 es una hormona producida principalmente por los enterocitos del íleo y el colon en respuesta al estímulo dietético y cuyo efecto es estimular

la secreción de insulina, disminuir la secreción de glucagón, reducir la gluconeogénesis y mejorar la sensibilidad a la glucosa.¹⁸

Uno de los efectos relacionados con la pérdida de peso de los GLP1 es la disminución del vaciamiento gástrico, lo que se asocia con saciedad. Otro efecto es que el GLP1 cruza la barrera hemato-encefálica y dentro del hipotálamo regula el apetito, además de favorecer la oxidación de grasa sobre la oxidación de carbohidratos.¹⁸

Entre los análogos de GLP1 el medicamento que se asocia con pérdida de peso de 5 a 7 kg es liraglutide (Saxenda 3 mg). Este efecto en el peso de los agonistas de GLP1 en pacientes diabéticos ha llevado a su prescripción como tratamiento de pérdida de peso incluso en pacientes no diabéticos.²¹

Además de la pérdida de peso, los agonistas de GLP1 se han asociado con disminución de la tensión arterial media y concentraciones de colesterol. Entre los efectos adversos más reportados son la hipoglucemia y síntomas gastrointestinales (náusea, diarrea, vómito), que están relacionados con mayor dosis de fármaco.²¹

Inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2)

Con respecto a los inhibidores del transportador 2 sodio-glucosa, el riñón juega un papel importante en la homeostasia de glucosa sérica por medio de la absorción tubular de glucosa. En condiciones normales se filtran 180 gramos de glucosa por día, que es prácticamente absorbida de regreso a la circulación sanguínea por el cotransportador 2 sodio-glucosa, que se encuentra en la superficie de las células epiteliales de los túbulos proximales.²²

En pacientes sanos la inhibición de este cotransportador es aproximadamente de 30-50%,

por lo que la excreción urinaria resulta de 50-90 g de los 180 g filtrados diariamente, lo que condiciona bajo riesgo de producir hipoglucemia.²¹ Esta pérdida de glucosa urinaria secundaria a la inhibición de la absorción renal se iguala aproximadamente a 200-300 calorías al día, lo que resulta en pérdida de peso aproximada de 1-2.9 kg en algunos estudios con duración de 4 a 26 semanas y de incluso 4.7 kg en estudios con duración de 90 semanas.²²

La administración de los inhibidores del cotransportador SGLT2 se ha asociado también con mejor manejo del peso corporal en pacientes con insulina, que se asocia con aumento de peso, con reducción de 0.8 a 2.6 kg en estudios con duración de 4 a 24 semanas.²³

Además de la pérdida de peso, se cree que esta clase de medicamentos contribuye a la reducción en la presión sistólica por su efecto relacionado con diuresis osmótica.²⁴

La diabetes mellitus tipo 2 es la causa más importante de enfermedad renal crónica, juntas son el factor de riesgo cardiovascular más importante de mortalidad en los pacientes. La disminución de la glucosa y la pérdida de peso inducida por los SGLT2 ejercen un efecto nefroprotector, disminuyendo las complicaciones cardiovasculares.²⁴

Insulina

La terapia con insulina es el tratamiento más eficaz contra la diabetes mellitus tipo 2 cuando otros agentes, como los antidiabéticos orales, comienzan a fallar. Sin embargo, la mejoría del control glucémico con insulina siempre se ha asociado con aumento en el peso corporal, que puede ser sustancial y mayor que el encontrado en pacientes que reciben tratamiento con antidiabéticos orales.

A pesar de que los factores que determinan la ganancia de peso con la terapia insulínica no están bien definidos, se ha observado que el tiempo de aplicación de insulina, el cotratamiento con antihiperoglucémicos orales y el riesgo de hipoglucemia juegan un papel importante. Un estudio realizado por Makimattila y su grupo demostró que entre cinco diferentes regímenes insulínicos, los tratados con una sola dosis de insulina NPH con un antihiperoglucémico oral tuvieron menor aumento de peso a los tres meses, en comparación con regímenes con mayor aplicación de insulinas de corta duración a lo largo del día.²⁵ Una de las posibles explicaciones del aumento de peso en los diferentes regímenes se relaciona con riesgo de hipoglucemia. Los episodios de neuroglucopenia repetida durante el día se han correlacionado con ingesta mayor de carbohidratos, en conjunción con la disminución del gasto energético que acompaña el mejor control glucémico. Se ha observado que el peso ganado por los pacientes en tratamiento con insulina es directamente proporcional a la dosis de insulina (a mayor dosis mayor aumento de peso).

Otros pacientes, en cambio, encuentran cierta sensación de libertad al iniciar con insulina una vez que saben cómo cubrir la comida con unidades extras de insulina.²⁴ En diversos estudios en los que se inicia tratamiento con insulina en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se observa aumento de peso de 2-3 kg en promedio durante periodos de estudio que van de 4 a 12 meses. Sin embargo, el aumento de peso suele ser menor cuando se añaden antidiabéticos orales al tratamiento con insulina.¹²

Varios mecanismos pueden desempeñar un papel en el aumento de peso en pacientes tratados con insulina. Uno de ellos se relaciona con la conservación de calorías, esto pasa porque cuando se corrige la glucosuria mediante la mejoría del control glucémico, la pérdida de energía



en la orina se reduce y el peso de los pacientes aumenta si no reducen su consumo de energía. Otro mecanismo (sin jerarquía implícita) es el efecto anabólico de la insulina en el músculo y la grasa.

Los factores que afectan la magnitud de la ganancia de peso aún no se entienden completamente, pero se ha sugerido que el momento de la aplicación de insulina y su administración en combinación con antidiabéticos orales puede desempeñar un papel. Por ejemplo, a niveles similares de control glucémico, el aumento de peso suele ser mayor con la insulina regular varias veces al día que con una sola inyección de insulina NPH por las noches.¹²

Asimismo, debe tenerse cuidado con los efectos adversos de la insulina en relación con la ganancia de peso. Tratar a los pacientes con insulina disminuye la excreción urinaria de glucosa que ocurre en los pacientes mal controlados porque sobrepasan el umbral renal de reabsorción, esto se traduce en cierta ganancia de calorías que de otro modo se perderían por la orina en pacientes con glucosuria por mal control glucémico. La ganancia de calorías, a su vez, puede ser un mecanismo para el aumento de peso en los pacientes con este tratamiento. Retrasar el tratamiento con insulina en pacientes mal controlados conlleva una pérdida más grande de peso. Esto, a su vez, puede confundirse al iniciar el tratamiento con insulina en una falsa ganancia de peso adicional, porque los pacientes regresan a su peso habitual.²⁶

Existe también otro mecanismo relacionado con el aumento de peso y la administración de insulina que se explica por el aumento de energía hepática de hasta 30% para la producción de glucosa en pacientes diabéticos. Cuando este mecanismo fisiológico regresa a la normalidad con la supresión de gluconeogénesis hepática en pacientes tratados con insulina el gasto calórico

en reposo disminuye, con el consiguiente aumento de peso. Aunque a largo plazo el aumento de peso está relacionado directamente con un estilo de vida sedentario.²⁵

Análogos de insulina

En comparación con la insulina humana, los análogos de insulina tienen absorción retardada y prolongada (insulina detemir e insulina glargina), lo que da lugar a un perfil de insulina basal más fisiológico o, bien, a un comienzo más rápido y rápida absorción (insulina aspart, insulina lispro e insulina glulisina).¹²

Estos análogos pueden combinarse en regímenes que producen un perfil de insulina que se aproxima al observado en la fisiología normal, es decir, un nivel basal, plano y relativamente constante de secreción, junto con picos de liberación rápida de insulina y relativamente cortos en respuesta a las comidas.

A pesar de sus ventajas farmacocinéticas, la mayor parte de los análogos de insulina parecen causar un aumento similar en el peso corporal que las insulinas humanas. Sin embargo, una excepción es el análogo de insulina de acción prolongada detemir, que en ensayos clínicos se ha demostrado consistentemente que causa menos aumento de peso en los pacientes que los generados por la insulina NPH.

En los estudios de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, la insulina detemir se ha reportado generalmente como peso neutro, mientras que los grupos de comparación de pacientes que reciben insulina NPH han ganado incluso 1.5 kg de peso durante estudios de periodos de hasta 12 meses.

En la diabetes mellitus tipo 1, por tanto, la insulina detemir parece proporcionar mayor equilibrio entre el control glucémico y el aumento de peso

que el que puede lograrse con la terapia con insulina.

En comparación con la insulina humana administrada por vía subcutánea, la insulina detemir tiene un efecto relativamente mayor en la producción endógena de glucosa que en la captación periférica de glucosa, reduciendo potencialmente la lipogénesis periférica. Otra posible explicación de su efecto en el peso es que la insulina detemir tiene mayor acceso a los receptores del sistema nervioso central en comparación con la insulina humana, posiblemente como resultado de su cadena lateral lipófila o la disminución relativa de la concentración de albúmina en el líquido cefalorraquídeo. El aumento del efecto del SNC podría ayudar a normalizar la señalización de saciedad alterada.¹²

Se han planteado esquemas y vías de administración que pudiesen simular la función fisiológica de las células beta pancreáticas, como las bombas de infusión continua o las insulinas basales con bolos posprandiales. Otros métodos de administración, como las bombas intraperitoneales que depositan directamente la insulina en el sistema porta hepático, a diferencia de la circulación periférica, evitan episodios de hiperinsulinemia, pero se necesitan más estudios para establecer los beneficios en el peso de esa vía de administración.

Mientras más fisiológica sea la administración de terapia con insulina, así como su replicación con la función de las células beta pancreáticas, menos pronunciados serán los riesgos de hipoglucemias y de ganancia de peso.

Cirugía

La cirugía bariátrica se recomienda en pacientes diabéticos con IMC de 40 o más, independientemente de la concentración de glucosa o, bien, en pacientes con IMC de 35-39.9 que tengan

dificultad para lograr el control glucémico adecuado a pesar del esquema farmacológico y modificaciones en el estilo de vida y, por último, en pacientes con IMC de 30-35 con difícil control glucémico a pesar del esquema con insulina.

Los pacientes que se consideran aptos para la cirugía metabólica deben recibir una evaluación integral de salud mental. La cirugía debe posponerse en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o sustancias, depresión significativa, ideación suicida u otras condiciones de salud mental hasta que se haya abordado y controlado la situación.

Varias operaciones gastrointestinales promueven el alivio importante y duradero de la diabetes tipo 2. Debido a la magnitud y rapidez del efecto de la cirugía gastrointestinal en la hiperglucemia, los cambios anatómicos que se hacen en el procedimiento afectan directamente a la homeostasia de la glucosa, por lo que las intervenciones quirúrgicas gastrointestinales se han sugerido como tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Por este motivo, se les ha catalogado como cirugía metabólica.

Numerosos ensayos clínicos controlados han demostrado que la cirugía metabólica logra un control glucémico superior y reducción de los factores de riesgo cardiovascular en pacientes obesos con diabetes tipo 2 en comparación con diversas intervenciones de estilo de vida y médicas.¹⁹

CONCLUSIÓN

Los factores en los que se interviene para la pérdida de peso son principalmente: estilo de vida, tratamiento farmacológico y cirugía.²¹ Para la mayoría de los pacientes diabéticos con obesidad, la pérdida de 5% o más del peso corporal es necesaria para producir efectos benéficos en el control de la glucemia, lípidos y presión arterial.¹⁵



Cuando se trata de elegir tratamiento farmacológico en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2, deben considerarse los efectos secundarios y adversos de los medicamentos en el peso del paciente, así como también cuidar la elección farmacológica para el tratamiento de otras comorbilidades que puedan aumentar la ganancia de peso.¹⁷ La opción farmacológica para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 es efectiva cuando se personaliza de acuerdo con las necesidades de cada paciente y se maneja en conjunto con medidas generales de dieta y ejercicio. Otra de las recomendaciones es suspender cualquier tratamiento farmacológico que en tres meses no haya disminuido por lo menos 5% el peso corporal.²¹

Algunos de los tratamientos establecidos contra la diabetes mellitus tipo 2 se han asociado con aumento de peso (principalmente con insulina). Sin embargo, los resultados de algunos estudios sugieren que es posible limitar el aumento de peso con una combinación de agentes orales, algunos de los cuales generan reducción de peso, por ejemplo, la metformina y los inhibidores de alfa glucosidasa, o haciendo intervenciones simultáneas con dieta y ejercicio.¹²

Entre las opciones farmacológicas disponibles para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 que se prefieren en pacientes obesos están la metformina, los inhibidores de alfa-glucosidasa, inhibidores del cotransportador 2 sodio-glucosa, agonistas del péptido parecido al glucagón 1 y los miméticos de amilina. Estos medicamentos deben considerarse cuando sea posible como tratamientos de primera opción por su asociación con la pérdida de peso.²¹

Los secretagogos, tiazolidinedionas y la insulina se han relacionado con ganancia de peso, así como también algunos otros medicamentos para tratar las comorbilidades del paciente (antidepresivos tricíclicos, inhibidores selectivos

de la recaptura de serotonina, glucocorticoides, algunos anticonceptivos, gabapentina, antihistamínicos y algunos anticolinérgicos).²¹

Los médicos que tratan pacientes diabéticos deben tener claro los efectos de cada uno de los medicamentos y dentro del tema que abordamos es importante hacer el seguimiento de los pacientes identificando las causas y efectos esperados de acuerdo con los medicamentos prescritos.

REFERENCIAS

1. Diabetes Care 2017;Volume 40 Issue Supplement 1:Section 57.
2. Diabetes Care 2017; Volume 40, Issue: Supplement 1:Sections 48-56.
3. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults 1999-2010. *JAMA* 2012;307:491-497.
4. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Fact Sheet: National Estimates and General Information on Diabetes and Prediabetes in the United States, 2011. Atlanta, GA: Center for Disease Control and Prevention, US Department of Health and Human Services; 2011. <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/factsheet11.htm>.
5. Hermansen KS, Mortensen L. Bodyweight changes associated with antihyperglycaemic agents in type 2 diabetes mellitus. *Drug Safety* 2007;30(12):1127-1142.
6. Ogurtsova K, Rocha Fernandes JD, Huang Y, Linnenkamp U, Guariguata L, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates for the prevalence of diabetes for 2015 and 2040, Diabetes Research and Clinical Practice 2017;03:24.
7. Cornell S, D'Souza. Pharmacotherapy considerations in diabetes and obesity: Setting patients up for success. *PM* 2016;126(2):1-17.
8. Inzucchi SE, Nauck M, Bergenstal RM, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012;35:1364-1379.
9. Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) de Medio Camino 2016 Informe Final de Resultados. 2016;31-10.
10. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. AACE Comprehensive diabetes management. *Endocr Prac* 2013;19(2):327-336.
11. Saariisto TE, Barengo NC, Korpi-Hyövälti E, Oksa H, Puolijoki H, Saltevo JT, et al. High prevalence of obesity, central

- obesity and abnormal glucose tolerance in the middle-aged Finnish population, *BMC Public Health* 2008 Dec 29;8:423.
12. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, Aunola S, Eriksson JG, Hemiö K, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes. *Lancet* 2006 Nov 11;368(9548):1673-9.
 13. Alegría-Ezquerro E, Castellano-Vázquez JM, Alegría-Barrero A. Obesidad, Síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol* 2008;61(7):752-64.
 14. Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. Prevention Study ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2013 Oct;34(39):3035-87.
 15. *Diabetes Care* 2017; Volume 40 Issue Supplement 1 :S34-S36.
 16. Purnell JQ, Hokanson JE, Marcovina SM, et al. Effect of excessive weight gain with intensive therapy of type 1 diabetes on lipid levels and blood pressure: results from the DCCT: Diabetes Control and Complications Trial. *JAMA* 1998;280(2):140-6.
 17. Purnell J, Weyer C, Weight effect of current and experimental drugs for diabetes mellitus from promotion to alleviation of obesity. *Treat Endocrinol* 2003;2(1):33-47.
 18. *Diabetes Care* 2017; Volume 40 Supplement 1:Section 58.
 19. *Diabetes Care* 2017; Volume 40 Supplement 1: Section 59.
 20. Parvez H, Bisher K, Meguid E. Obesity and diabetes in the developing world. A growing challenge. *N Engl J Med* 2007;356:213-215.
 21. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes—2017. *Diabetes Care*. 2017; Volume 40.
 22. Saacs, D, et al. Role of glucagon-like peptide 1 receptor agonists in management of obesity. college of pharmacy - University of Minnesota. *Am J Health Syst Pharm* 2016 Oct 1;73(19):1493-507.
 23. Barnett A. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on weight in patients with type 2 diabetes mellitus. 2013;125(5). doi:10.3810/pgm.2013.09.2698.
 24. Vallan V. The mechanisms and therapeutic potential of SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Ann Rev Med Annu Rev Med* 2015;66:255-70.
 25. Makimattila S, Nikkila K, Yki-Jarvinen H. Causes of weight gain during insulin therapy with and without metformin in patients with type II diabetes mellitus. *Diabetologia* 1999 Apr;42(4):406-12.
 26. Daly A. Use of insulin and weight gain: Optimizing diabetes nutrition therapy. *J Am Dietetic Assoc* 2007;107(8):1386-1393.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.