

## Una nueva era: pauta lixi-basal en la diabetes mellitus tipo 2

Begoña Sánchez Lechuga, Isabel M.<sup>a</sup> Mateo Gavira, Francisco Javier Vílchez López, Cristina López Tinoco, Manuel Aguilar Diosdado

UGC Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz

### ANTECEDENTES PERSONALES

Varón de 31 años. Sin antecedentes familiares de interés. Hipertensión arterial en tratamiento farmacológico con buen control. Obesidad de larga evolución con peso máximo de 125 kg con mal cumplimiento dietético y vida sedentaria con escaso ejercicio físico. Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) diagnosticada en mayo de 2012 con mal control glucémico.

### ENFERMEDAD ACTUAL

Varón de 31 años con obesidad de larga evolución y DM2 desde hace tres años, sin complicaciones micro/macrovasculares conocidas, con muy mal control metabólico a pesar de los intentos terapéuticos con metformina y vildagliptina. Ánimo depresivo en relación con mal control metabólico, así como poca esperanza en conseguir el control de su enfermedad. Inicia tratamiento insulínico (glargina y glulisina) a raíz de una descompensación hiperglucémica no cetósica, sin lograr un buen control (hemoglobina glucosilada [HbA<sub>1c</sub>] del 8,3 % en diciembre de 2014), a expensas sobre todo de hiperglucemias posprandiales, que no se logran normalizar a pesar de la intensificación con insulina de acción rápida con aparición de hipoglucemias y claudicación por parte del paciente al no ver resultado alguno.

### EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso: 97 kg; talla: 1,73 m; índice de masa corporal: 32 kg/m<sup>2</sup>. Obesidad grado I.

### POSIBLES OPCIONES TERAPÉUTICAS

Acorde con las últimas guías terapéuticas y de práctica clínica, la individualización del tratamiento es la clave del

éxito. En nuestro caso, nos encontramos ante un paciente varón joven con DM2 de pocos años de evolución, esperanza de vida prolongada y ausencia de enfermedad cardiovascular significativa, con mal control glucémico que incluso ha propiciado una situación de descompensación hiperglucémica no cetósica. El tratamiento instaurado (glargina y glulisina) no consigue alcanzar el objetivo, y la aparición de hipoglucemias (aumento de dosis de glulisina) ha hecho que el paciente pierda toda esperanza en el control de su enfermedad, con la consiguiente pérdida de adherencia al tratamiento y empeoramiento en su estado de ánimo.

Dados estos antecedentes, un objetivo de HbA<sub>1c</sub> razonable podría ser < 6,5 %, sin hipoglucemias significativas u otros efectos adversos, priorizando regímenes sencillos para intensificar la adherencia al tratamiento.

### DISTINTAS OPCIONES TERAPÉUTICAS

Insulinas «premezcladas», combinaciones fijas que disminuirían el número de dosis diarias. Comparadas con la insulina basal, tienden a bajar más la HbA<sub>1c</sub>, pero a expensas de mayores tasas de hipoglucemias y un mayor aumento de peso<sup>1</sup>.

Los análogos del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) estimulan la secreción de insulina cuando aumenta la glucosa en sangre, pero no en normoglucemia, lo cual reduce el riesgo de hipoglucemia. Además, suprimen la secreción de glucagón, enlentecen el vaciado gástrico y reducen el apetito, con la consiguiente pérdida de peso. Dos tipos de análogos: liraglutida, con mayor efecto preprandial, y exenatida/exenatida de liberación retardada (2 dosis/día o 1 dosis/semana) y lixisenatida, con mayor efecto posprandial (una dosis diaria)<sup>2</sup>.

Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 aumentan las concentraciones de GLP-1 y polipéptido insulínico

dependiente de la glucosa activos, al inhibir su degradación. Actúan incrementando la secreción de insulina e inhiben la del glucagón. No causan hipoglucemias y tienen un efecto neutro sobre el peso<sup>3</sup>.

Los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 reducen la reabsorción renal de glucosa provocando su excreción urinaria. Mecanismo independiente de la secreción de insulina, y por ello sin hipoglucemias. Reducción de peso asociada a glucosuria, pero con efectos adversos frecuentes: infecciones del tracto urinario, depleción del volumen intravascular secundario a la diuresis osmótica y desequilibrio hidroelectrolítico<sup>4</sup>.

### TRATAMIENTO INSTAURADO

Debido al predominio posprandial de las hiperglucemias y el sobrepeso del paciente, se inicia terapia con lixisenatida, cuyo mecanismo de acción actúa predominantemente sobre glucemias posprandiales con un riesgo mínimo de hipoglucemias. Además, este paciente se beneficiaría de la pérdida de peso y de una mejora en la adherencia al tratamiento, al tratarse de una única inyección diaria.

A los cuatro meses el paciente acude a nuestras consultas con una pérdida de peso de 4 kg que propicia un mejor control glucémico con una disminución sorprendente de la HbA<sub>1c</sub> (5,3 % en marzo de 2015) sin episodios de hipoglucemias asociados, lo que permite una disminución en la

dosis de insulina glargina dado el buen control glucémico. El paciente, además, refiere una gran mejoría en su estado de ánimo y calidad de vida.

### CONCLUSIÓN/DISCUSIÓN DEL CASO

La prevalencia e incidencia de la DM2 está aumentando en todo el mundo, paralelamente al incremento de la obesidad y occidentalización del estilo de vida, con las complicaciones micro y macrovasculares asociadas que elevan la morbimortalidad de sus pacientes.

En aquellos pacientes con insulina basal con glucemias en ayunas en rango y, sin embargo, cifras de HbA<sub>1c</sub> por encima de objetivo (mayor o igual al 7 %), debemos tener en cuenta las hiperglucemias posprandiales, que contribuyen a mantener la elevación de la HbA<sub>1c</sub>. Tradicionalmente, el siguiente paso sería el inicio de insulina de acción rápida en las comidas principales, con el consiguiente aumento de peso y riesgo de hipoglucemias<sup>5</sup>, como se ha evidenciado en nuestro paciente.

La lixisenatida es un agonista selectivo del receptor del GLP-1 con un efecto mayoritario posprandial que consigue en nuestro paciente una disminución de los valores de HbA<sub>1c</sub> (-3,0 %), menores requerimientos de insulina basal, pérdida de peso de 4 kg y, por todo ello, una mayor adherencia al tratamiento, lo que se traduce en una mejoría de calidad de vida del paciente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ilag LL, Kerr L, Malone JK, Tan MH. Prandial premixed insulin analogue regimens versus basal insulin analogue regimens in the management of type 2 diabetes: an evidence-based comparison. *Clin Ther* 2007;29 Spec No:1254-70.
2. Vidal J. Lixisenatide. A new glucagon-like peptide 1 receptor agonist in the treatment of type 2 diabetes. *European Endocrinology* 2013;9(2):76-81.
3. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13(1):7-18.
4. Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2008;14(6):782-90.
5. Riddle MC, Forst T, Aronson R, Sauque-Reyna L, Souhami E, Silvestre L, et al. Adding once-daily lixisenatide for type 2 diabetes inadequately controlled with newly initiated and continuously titrated basal insulin glargine: a 24-week, randomized, placebo-controlled study (GetGoal-Duo 1). *Diabetes Care* 2013;36(9):2497-503.

## COMENTARIO POR JOSÉ JAVIER MEDIAVILLA BRAVO

Nos encontramos ante una persona joven con obesidad y diabetes mellitus tipo 2 que presenta mal control metabólico. El paciente, en tratamiento con insulina basal y de acción rápida, decide abandonar el uso de insulina prandial tras sufrir episodios de hipoglucemia cuando se intensificó el tratamiento para tratar de controlar las glucemias posprandiales.

La aparición de hipoglucemias inducidas por el tratamiento hipoglucemiante es uno de los principales factores limitantes para la obtención de un adecuado control metabólico en la diabetes. La existencia de episodios de hipoglucemia se asocia con un exceso de morbimortalidad, incremento de costes y peor adherencia al tratamiento y conlleva una pérdida de productividad de las personas afectadas<sup>1</sup>. El miedo a la aparición de hipoglucemias es un factor que disminuye de manera muy importante la adherencia terapéutica<sup>2</sup>.

Ante esta situación, el autor del caso clínico se plantea un cambio en la estrategia de tratamiento con la finalidad de que el paciente alcance un mejor control de su glucemia, para lo que propone la utilización de fármacos con bajo riesgo de producir hipoglucemias. Dado que se trata de un individuo obeso, con predominio de hiperglucemias tras las comidas, se decide añadir a la insulina basal un agonista del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) de acción predominantemente posprandial (lixisenatida) que, aparte del efecto hipoglucemiante, nos permita obtener resultados beneficiosos respecto al peso, con muy bajo riesgo de hipoglucemia.

La lixisenatida es un agonista del receptor de GLP-1 de acción corta que se administra una vez al día y que reduce significativamente la hemoglobina glucosilada (HbA<sub>1c</sub>) y la hiperglucemia posprandial. La lixisenatida redujo las excursiones de glucosa posprandial en aproximadamente 90 mg/dl en comparación con placebo después de una comida estándar<sup>3</sup>. La lixisenatida también demostró un mejor control de la glucemia posprandial cuando se comparó con un análogo del receptor del GLP-1 de acción larga tras un desayuno estándar<sup>4</sup>.

La acción de combinar insulina basal más un agonista del receptor del GLP-1 de acción corta, frente a la intensificación de tratamiento con insulina rápida mediante las estrategias basal plus o basal bolo, se ha analizado en

el estudio GetGoal-Duo 2. Los resultados de este estudio se presentaron en el congreso de la American Diabetes Association del año 2015, y demostraron la no inferioridad de la lixisenatida en la reducción de la HbA<sub>1c</sub> frente a las estrategias de intensificación con insulinas prandiales y su superioridad en el cambio de peso corporal frente a basal bolo<sup>5</sup>.

En definitiva, añadir un análogo del receptor de GLP-1 de acción predominantemente posprandial a insulina basal puede ser una buena alternativa de intensificación del tratamiento frente a la realizada mediante estrategias basal plus o basal bolo con insulinas rápidas, ya que produce reducciones similares de HbA<sub>1c</sub> y se asocia a menor riesgo de hipoglucemias, ganancia de peso y menor complejidad de tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez Ó, Muñoz-Torres M, Merino-Torres JF, Gorgojo-Martínez JJ, et al. Position statement: hypoglycemia management in patients with diabetes mellitus. Diabetes Mellitus Working Group of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition. *Endocrinol Nutr* 2013;60(9):517.e1-517.e18.
2. Escribano J, López F, Mediavilla JJ. Mejorando la adherencia terapéutica en pacientes diabéticos. Barcelona: Elsevier España, S.L.; 2014.
3. Ratner RE, Rosenstock J, Boka G, Silvestre L. Post-meal pharmacodynamic profile of AVE0010, a once-daily GLP-1 receptor agonist, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin (Abstract). *Diabetologia* 2009;52(Suppl 1):S60.
4. Kapitza C, Forst T, Coester HV, Poitiers F, Ruus P, Hincelin-Méry A. Pharmacodynamic characteristics of lixisenatide once daily versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes insufficiently controlled on metformin. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:642-9.
5. Rosenstock J, Hanefeld M, Gentile S, Aronson R, Tinahones FJ, Guerci B, et al. Advancing basal insulin glargine with prandial lixisenatide QD vs insulin glulisine QD or T1D in T2DM: the GetGoal-Duo 2 Evidence-Based Trial (NCT01768559). In: 75th American Diabetes Association's Scientific Sessions. Boston, Estados Unidos, 5-9 de junio de 2015. Disponible en: URL: <https://ada.scientificposters.com/epsAbstractADA.cfm?id=3>. Último acceso: julio de 2015.