

## Protección, obesidad y sobrepeso con iSGLT-2

Lourdes Carrillo Fernández

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria del Servicio Canario de Salud en Centro de Salud la Victoria de Acentejo

### RESUMEN

La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) están íntimamente ligadas. La obesidad es el principal factor que actúa sobre la prevalencia y evolución de la DM2. Los dos parámetros fundamentales en la obesidad son el índice de masa corporal (IMC) y la circunferencia de la cintura (CC).

El control de peso es un objetivo principal del tratamiento de la diabetes, modifica el curso de la enfermedad, enlentece su aparición e incluso puede alcanzar su remisión, además mejora otros factores de riesgo cardiovascular evitando las complicaciones de la DM2. Los iSGLT-2 destacan como un grupo terapéutico que ayuda en el control glucémico y reducción del peso en el paciente con DM2. Canagliflozina ha demostrado en varios ECA como CANVAS y CREDENCE que aporta beneficios cardiovasculares y renales en la DM2.

**Palabras clave:** obesidad, canagliflozina, CANVAS, CREDENCE.

**Keywords:** obesity, canagliflozin CANVAS, CREDENCE.

### INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica, compleja y recidivante, con una alta prevalencia a nivel mundial y asociada a numerosas complicaciones que le confieren una elevada morbimortalidad. Una de sus principales complicaciones metabólicas es la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), de forma que la obesidad se convierte en el principal factor de riesgo capaz de modificar la alta prevalencia y evolución de la DM2. Las dos enfermedades son muy heterogéneas en su presentación y evolución y muestran una prevalencia creciente y paralela responsable de una alarmante epidemia global que supone un gran reto y preocupación para gobiernos, científicos y médicos.<sup>1</sup>

La obesidad se define por un acúmulo excesivo de masa grasa (adiposidad) superior al 25 % en varones y al 33 % en mujeres, con una distribución ectópica que resulta muy difícil medir en la práctica clínica. Por consenso internacional el parámetro utilizado para el diagnóstico y clasificación es el índice de masa

corporal (IMC) que relaciona el peso con la talla. Un IMC entre 25-29,99 kg/m<sup>2</sup> define el sobrepeso y cuando el IMC  $\geq$  30 kg/m<sup>2</sup> diagnostica la obesidad. La Tabla 1 muestra los criterios de la organización mundial de la salud (OMS) para su diagnóstico y clasificación.

Sin embargo, el IMC no mide exactamente la adiposidad ni su distribución y actualmente se estudian nuevas herramientas útiles en la práctica clínica que permitan medir la masa grasa y su distribución. Mientras tanto disponemos de la circunferencia de la cintura (CC), parámetro que nos indica de forma indirecta la adiposidad y se convierte en una información relevante que nos advierte de la presencia de grasa perivisceral, principal implicada en el riesgo cardiometabólico, la enfermedad cardiovascular y mortalidad<sup>2</sup>. Según la OMS, el umbral de riesgo de la CC en poblaciones caucásicas es  $\geq$ 102 cm en hombres y  $\geq$  88 en mujeres.

**Tabla 1.** Clasificación de la obesidad según IMC.

Normopeso	Sobrepeso	Obesidad I	Obesidad II	Obesidad III (mórbida)
18,5-24,9	25-29,9	30-34,9	35-39,9	$\geq$ 40

IMC: peso (kg)/talla (m<sup>2</sup>).

### IMPORTANCIA DE LA OBESIDAD EN EL PACIENTE CON DM2

Obesidad y DM2 comparten factores genéticos y ambientales en su patogenia así como mecanismos fisiopatológicos comunes relacionados con defectos en la utilización de la insulina por un déficit secretor y/o resistencia a la misma. En los últimos años se han observado otras coincidencias más allá de los defectos metabólicos como alteración de la perfusión tisular, trastorno del sueño, disfunción androgénica y niveles alterados de vitamina D, entre otros<sup>3</sup>.

La mayoría de las personas con DM2 tienen sobrepeso u obesidad y/o una mayor acumulación de grasa dentro y alrededor de sus órganos internos. Esta grasa de localización ectópica tiene una gran influencia en la morbimortalidad, y se ha demostrado con los importantes efectos de la cirugía bariátrica sobre el control glucémico, la resistencia a la insulina, la función de las células beta, la dislipidemia y la hipertensión, y, además, sobre la morbilidad y la mortalidad<sup>4</sup>.

La clave fisiopatológica es la resistencia a la insulina que se traduce en un metabolismo ineficaz de la glucosa incluso en situación de normalidad en la secreción de insulina. Como consecuencia, el tejido adiposo, del hígado y músculo esquelético, tejidos sensibles a la insulina, desarrollan vías metabólicas alternativas que contribuyen a las morbilidades cardiovasculares y metabólicas. Otro factor importante es la inflamación crónica, tanto local como sistémica producida por la secreción de sustancias proinflamatorias por parte de adipocito. Se ha propuesto que el exceso de ácidos grasos circulantes consecuencia de una dieta rica en grasas, contribuye a la inflamación crónica y al estrés oxidativo. Además parece que las personas con menor heterogeneidad en la microbiota intestinal tienen más riesgo de obesidad y resistencia a la insulina<sup>5</sup>.

### BENEFICIOS DE LA PÉRDIDA DE PESO

Al ser la obesidad uno de los principales factores de riesgo para la diabetes mellitus, la pérdida de peso se convierte en un objetivo prioritario para los pacientes con DM2 y obesidad, que va más allá de mejorar el control glucémico y reducir el riesgo de complicaciones. Una pérdida de peso modesta, entre un 5 y un 10 % de peso, produce una disminución de las comorbilidades y otros beneficios para la salud<sup>6</sup>. Una pérdida mayor, 10-15 %, es la que ofrece mayores resultados e incluso un efecto modificador de la enfermedad y remisión de la diabetes, entendiéndose como tal la normalización de las cifras de glucemia basal durante

al menos tres meses sin necesidad de tratamiento farmacológico de acuerdo con un consenso de 2021<sup>7</sup>.

El ensayo clínico DIRECT evaluó una intervención dietética intensiva en 306 adultos con un índice de masa corporal de 27-45 kg/m<sup>2</sup> y DM2 de menos de seis años de evolución, durante dos años de seguimiento. El 11 % de los participantes en el grupo de intervención perdió al menos 15 kg de peso frente al 2 % de los participantes del grupo control. En un análisis posterior, el 70 % de los que habían perdido más de 15 kg de peso consiguieron la remisión de la diabetes<sup>8</sup>.

La obesidad tiene tal relevancia en la fisiopatología de la DM2 que algunos autores proponen que el control de peso se convierta en el principal objetivo del tratamiento de la diabetes, ya que una intervención centrada en el peso sería capaz de modificar el curso de la enfermedad, enlenteciendo su aparición o produciendo una remisión de la misma, además de mejorar otros factores de riesgo cardiovascular evitando las complicaciones macro y microvasculares de la DM2<sup>9</sup>.

La intervención nutricional es prioritaria en los pacientes con obesidad y DM2, y el inicio siempre será una evaluación detallada de hábitos alimentarios, preferencias y determinantes sociales, que se unirá a la valoración clínica para proponer planes dietéticos flexibles, centrados en la persona. Se recomienda no recurrir a planes muy restrictivos y evitar la estigmatización frecuente en las personas que viven con obesidad, y que es responsable de la peor aceptación y evolución general del tratamiento. Los médicos de familia tenemos una gran oportunidad para realizar una captación y un correcto enfoque de estos pacientes. Herramientas de comunicación, la entrevista motivacional y la educación terapéutica son imprescindibles para conseguir los objetivos deseados tanto a medio como a largo plazo. No debemos olvidar abordar los aspectos psicológicos de la enfermedad, mejorar la autoestima, la percepción de la imagen corporal y la calidad de vida<sup>10</sup>.

En la mayoría de pacientes que viven con obesidad, la intervención dietética, el ejercicio físico y los cambios en el estilo de vida, no son suficientes y la prescripción de fármacos resulta imprescindible para completar la estrategia terapéutica y conseguir los objetivos planteados. Los fármacos antihiperoglucémicos muestran un comportamiento diferente en relación a su efecto sobre el peso corporal. Se ha propuesto una clasificación de los hipoglucemiantes en función de su eficacia en la pérdida de peso, resultando tres grupos que se detallan en la Tabla 2. Los fármacos que producen mayor pérdida de peso son liraglutida (-2,0 a -7,5 kg), semaglutida (-3,7 a -6,8 kg) y tirzepatida (-2,3 a -7,0 kg)<sup>11</sup>.

**Tabla 2.** Clasificación de fármacos.

	Fármacos	Pérdida de peso
<b>Grupo 1 Leve</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metformina</li> <li>• Acarbosa</li> <li>• Exenatida</li> <li>• Empagliflozina</li> </ul>	< 3,2 % peso inicial
<b>Grupo 2 Moderado</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Canagliflozina</li> <li>• Ertugliflozina</li> <li>• Dapagliflozina</li> <li>• Dulaglutida</li> </ul>	3,2-5 % peso inicial
<b>Grupo 3 Fuerte</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liraglutida</li> <li>• Semaglutida</li> <li>• Tirzepatida</li> </ul>	> 5 % peso inicial

Fuente: Adaptada de Lanzaroni *et al.*<sup>11</sup>

### IMPORTANCIA DE LOS iSGLT-2 EN LA PÉRDIDA DE PESO

Los inhibidores selectivos del cotransportador de sodio y glucosa-2 (iSGLT-2) son fármacos que inhiben hasta un 50 % la reabsorción de glucosa a nivel del túbulo proximal del riñón, produciendo un aumento de la excreción de glucosa a través de la orina y una disminución de la glucosa plasmática no dependiente de la insulina. La primera indicación de los iSGLT-2 es como antihiper glucemiantes en pacientes adultos con DM2, consiguiendo reducciones de HbA1C entre un 0,6 y 0,9 % en comparación con placebo<sup>12</sup>. El efecto hipoglucemiantes tiene que ver con la cantidad de glucosa y con la capacidad de filtración del riñón, por lo que puede ser más importante en pacientes con un peor control glucémico. Efectos añadidos sobre la función renal o la homeostasis del volumen plasmático se traducen en beneficios sobre otros factores de riesgo cardiometabólicos como disminución del peso corporal, de la albuminuria y de la presión arterial (PA), todo lo cual contribuye probablemente a la reducción de eventos cardiovasculares e insuficiencia renal en pacientes con DM2, insuficiencia cardíaca o enfermedad renal crónica (ERC).

Los estudios publicados muestran una disminución significativa de peso en pacientes con DM2 que recibieron diferentes dosis de inhibidores de SGLT2 en comparación con los pacientes que recibieron placebo. La magnitud de la pérdida es diferente y algunos estudios han mostrado que tiene relación con la dosis del fármaco<sup>13,14</sup>. Canagliflozina consigue reducciones de peso entre 1,8 y 3,4. La dosis de 300 mg de canagliflozina es

la que consigue mayores pérdidas de peso, hasta 5 kg, próxima a la pérdida conseguida por los aGLP-1 y que convierten a canagliflozina 300 en una excelente opción en pacientes con sobrepeso en los que los aGLP-1 no están financiados.

Esta pérdida de peso puede ser rápida al inicio del tratamiento y es independiente del IMC inicial, del género y del tratamiento farmacológico previo. Se ha observado una relación lineal con la glucemia, probablemente relacionada con la magnitud de la glucosuria y con la dosis del fármaco. La pérdida de peso puede ser de hasta 1 kg en la primera semana y la mayoría de los estudios informan de una pérdida de 2-3 kg en los primeros seis meses de tratamiento. Los iSGLT-2 han demostrado ser eficaces en la disminución de peso corporal en personas con y sin diabetes<sup>15</sup>. Los mecanismos compensatorios para mantener el peso corporal constante pueden explicar que la pérdida de peso no sea mayor de la observada, y se ha propuesto que una asociación con un medicamento capaz de reducir la ingesta de alimentos conseguiría mayor pérdida de peso<sup>15</sup>. El efecto sobre la adiposidad, el metabolismo energético y la pérdida de peso es irregular con los diferentes iSGLT-2, como se ha visto en numerosos estudios publicados hasta el momento.

El efecto de los iSGLT-2 se analizó en un metaanálisis que incluyó un total de 23.997 participantes en 38 ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) y se pudo comprobar que los iSGLT-2 comparados con placebo producían una disminución de la HbA1c, la glucosa plasmática en ayunas, el peso corporal y la presión arterial, y aumentaron ligeramente el colesterol HDL<sup>13</sup>. Por su parte, canagliflozina 300 mg disminuyó la HbA1c, el FGe y la presión arterial sistólica y aumentó el colesterol LDL en mayor medida en comparación con otros iSGLT-2 en cualquier dosis. En sus dosis más altas, canagliflozina 300 mg redujo: HbA1c en un 0,2 % [intervalo de confianza (IC) del 95 %: 0,1-0,3] versus dapagliflozina 10 mg y empagliflozina 25 mg; GPA en 0,6 mmol/l (IC del 95 %: 0,3-0,9) y 0,5 mmol/l (IC del 95 %: 0,1-0,8) versus dapagliflozina y empagliflozina, respectivamente; y la presión arterial sistólica en 2 mmHg (IC del 95 %: 1,0-3,0) frente a dapagliflozina; y aumentó el colesterol LDL en 0,13 mmol/l (IC del 95 %: 0,03-0,23) y 0,15 mmol/l (IC del 95 %: 0,06-0,23) frente a dapagliflozina y empagliflozina.

Otro metaanálisis en el que evaluaron 18 ECA y 1.063 pacientes comprobó que, comparados con placebo o con otros fármacos hipoglucemiantes, los iSGLT-2 redujeron significativamente el tejido adiposo visceral, el tejido adiposo subcutáneo y la grasa hepática ectópica, en especial en pacientes jóvenes con DM2, con enfermedad hepática grasa no alcohólica (EHGNA) y un IMC alto<sup>14</sup>.

Se ha estudiado el efecto de canagliflozina, liraglutida y su asociación. Dosis de 100 mg de canagliflozina junto a 1,2 mg de liraglutida mostraron un efecto aditivo en la pérdida de peso, pero no para la HbA1c. Los pacientes del grupo de liraglutida, canagliflozina o la combinación de liraglutida y canagliflozina mostraron una reducción de peso corporal de  $1,9 \pm 0,8$  kg,  $3,5 \pm 0,5$  kg y  $6,0 \pm 0,8$  kg, respectivamente<sup>17</sup>.

## RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS

En los últimos años ha habido un cambio del enfoque terapéutico de la DM2, propiciado por los avances científicos, el conocimiento de relevantes mecanismos fisiopatológicos y la aparición de nuevos fármacos. Hemos pasado de considerar el control glucémico como el eje central del tratamiento a

valorar el beneficio cardiovascular, especialmente en aquellos pacientes con alto riesgo, la prevención o mejora de la enfermedad renal, y la disminución de peso mantenida en el tiempo en pacientes con obesidad.

Una intervención centrada en el peso conseguiría modificar la fisiopatología de la DM2, remitiendo o retrasando el curso de la enfermedad, mejorando otros factores de riesgo cardiovascular y evitando complicaciones microvasculares y macrovasculares de la DM2 a largo plazo.

La mayoría de las guías destacan también la importancia de una atención centrada en la persona haciendo énfasis en la multimorbilidad, con una actitud abierta y respetuosa, teniendo en cuenta las preferencias y barreras del paciente<sup>4</sup>.

Los agentes antihiperoglucemiantes con beneficiosos efectos cardiovasculares comprobados representan una nueva oportunidad

Figura 1. Algoritmo redGDPS 2023.

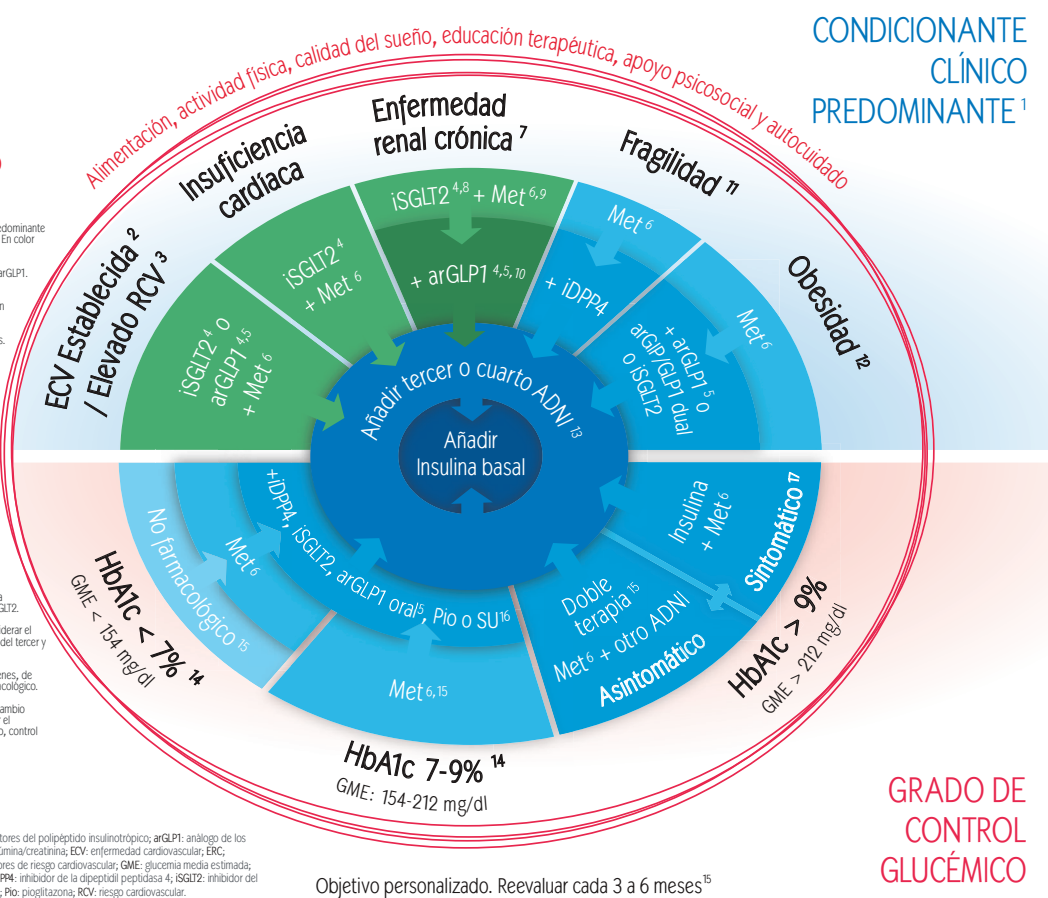


### ALGORITMO DE TRATAMIENTO DE LA DM2 | redGDPS 2023

1. La elección del fármaco según el condicionante clínico predominante prevalece sobre la elección respecto a los valores de HbA1c. En color verde opciones con evidencias en reducción de eventos.
2. Si antecedentes de ictus, preferiblemente pioglitazona o arGLP1.
3. Se considera elevado RCV si  $\geq 3$  FRCV. Obesidad, HTA, hipercolesterolemia, tabaquismo, albuminuria, FG  $< 60$  ml/min o antecedentes familiares de ECV precoz.
4. iSGLT2 y/o arGLP1 con evidencias en reducción de eventos.
5. Actualmente en España, los arGLP1 solamente están financiados si IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> al inicio del tratamiento.
6. Titular la dosis de Metformina para mejorar la tolerancia digestiva.
7. Si FG  $< 15$  ml/min preferible iDPP4, repaglinida o pioglitazona.
8. Cana, Dapa o Empagliflozina si FG  $\geq 20$  ml/min.
9. Reducir dosis metformina a la mitad si FG  $< 45$  ml/min y suspender si FG  $< 30$  ml/min.
10. Liraglutida, Dulaglutida y Semaglutida se pueden prescribir si FG  $\geq 15$  ml/min.
11. Se recomienda desintensificar o simplificar los regímenes terapéuticos complejos. En pacientes con ECV, elevado RCV, IC o ERC utilizar iSGLT2 o arGLP1, si no hay contraindicación.
12. Si IMC  $> 35$  kg/m<sup>2</sup> de elección arGLP1 y considerar cirugía bariátrica. Si esteatosis hepática pioglitazona, arGLP1 y/o iSGLT2.
13. No asociar iDPP4 con arGLP1 ni SU con repaglinida. Considerar el perfil del paciente y su función renal a la hora de la elección del tercer y cuarto fármaco.
14. Considerar un objetivo de HbA1c  $< 6,5\%$  en pacientes jóvenes, de reciente diagnóstico, en monoterapia o tratamiento no farmacológico.
15. Reevaluar HbA1c a los 3 meses tras inicio o después de cambio terapéutico. Intensificar tratamiento en caso de no conseguir el objetivo personalizado. Cuando se ha conseguido el objetivo, control de HbA1c cada 6 meses.
16. Glitazida o glimepirida son las de elección.
17. Clínica cardinal: poluria, polidipsia y pérdida de peso.

#### ABREVIATURAS:

ADN: antidiabético no insulínico; arGP: análogo de los receptores del polipéptido insulínico; arGLP1: análogo de los receptores del péptido similar al glucagón; CAC: cociente albúmina/creatinina; ECV: enfermedad cardiovascular; ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; GME: glucemia media estimada; HbA1c: hemoglobina glucosilada; IC: insuficiencia cardíaca; iDPP4: inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4; iSGLT2: inhibidor del co-transportador de sodio y glucosa tipo 2; Met: metformina; Pio: pioglitazona; RCV: riesgo cardiovascular.



Fuente: Mata et al.<sup>6</sup>

en el tratamiento del paciente con DM2. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) recomienda, además, elegir medicamentos con un efecto neutro sobre el peso o que promuevan su pérdida en el caso de pacientes con DM2 y sobrepeso u obesidad.

El algoritmo de la redGDPS considera la obesidad como uno de los condicionantes clínicos que merecen una atención especial, y recomiendan la utilización de fármacos que promueven la disminución de peso (iSGLT-2 y aGLP-1).

## IDEAS CLAVE

La DM2 y la obesidad son enfermedades altamente prevalentes de gran heterogeneidad e interconectadas a través de mecanismos fisiopatológicos comunes. A raíz de los nuevos conocimientos y la aparición de nuevos fármacos tenemos la oportunidad de intervenir de forma intensiva y tratar el factor fisiopatológico clave de la DM2 y sus complicaciones metabólicas asociadas: la obesidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hassapidou M, Vlassopoulos A, Kalliostra M, Govers E, Mulrooney H, Ells L, et al. European Association for the Study of Obesity Position Statement on Medical Nutrition Therapy for the Management of Overweight and Obesity in Adults Developed in Collaboration with the European Federation of the Associations of Dietitians. *Obes Facts*. 2023;16(1):11-28.
2. Perone F, Pingitore A, Conte E, Halasz G, Ambrosetti M, Peruzzi M, Cavarretta E. Obesity and Cardiovascular Risk: Systematic Intervention Is the Key for Prevention. *Healthcare (Basel)*. 2023 Mar 21;11(6):902.
3. Verma S, Hussain ME. Obesity and diabetes: An update. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Jan-Mar;11(1):73-79.
4. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, Gabbay RA, Green J, Maruthur NM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia*. 2022 Dec;65(12):1925-1966.
5. Michaelidou M, Pappachan JM, Jeeyavudeen MS. Management of diabetes: Current concepts. *World J Diabetes*. 2023 Apr 15;14(4):396-411.
6. Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019 Jan;36(1):44-58.
7. Riddle MC, Cefalu WT, Evans PH, et al. Consensus Report: Definition and Interpretation of Remission in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2438-2444.
8. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May;7(5):344-355.
9. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW (2022) Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet* 399(10322):394-405.
10. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40-66.
11. Lazzaroni E, Ben Nasr M, Loretelli C, Pastore I, Plebani L, Lunati ME, et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes. *Pharmacol Res*. 2021 Sep;171:105782.
12. Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia*. 2018 Oct;61(10):2098-2107.
13. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, Youssef D, Khunti K, Davies MJ. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016 Aug;18(8):783-94.
14. Cai X, Yang W, Gao X, Chen Y, Zhou L, Zhang S, Han X, Ji L. The Association Between the Dosage of SGLT2 Inhibitor and Weight Reduction in Type 2 Diabetes Patients: A Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2018 Jan;26(1):7.
15. Pereira MJ, Eriksson JW. Emerging Role of SGLT-2 Inhibitors for the Treatment of Obesity. *Drugs*. 2019 Feb;79(3):219-230.
16. Wang X, Wu N, Sun C, Jin D, Lu H. Effects of SGLT-2 inhibitors on adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr*. 2023 May 31;15(1):113.
17. Ali AM, Martínez R, Al-Jobori H, Adams J, Triplitt C, DeFronzo R, et al. Combination Therapy With Canagliflozin Plus Liraglutide Exerts Additive Effect on Weight Loss, but Not on HbA1c, in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020 Jun;43(6):1234-1241.