

DIABETES MELLITUS TIPO 2 Y OBESIDAD

Dr. M. López de la Torre Casares

S. Endocrinología. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada

El paciente obeso está sometido a una mayor mortalidad que el delgado y mayor riesgo de padecer diabetes mellitus (DM), que a su vez perjudica aún más su perspectiva de vida. La mortalidad aumenta cuando el Índice de Masa Corporal o IMC (Peso en Kg dividido por Talla en metros al cuadrado) supera 25 a 27 según los diferentes estudios. Este incremento de mortalidad está fundamentalmente relacionado con problemas cardiovasculares, favorecidos a su vez en el paciente obeso por la coexistencia de otros factores de riesgo cardiovascular, etiopatogénicamente relacionados con la propia obesidad (diabetes mellitus, HTA, hiperlipemia).

La DM en personas genéticamente predisuestas gravita fundamentalmente sobre dos coordenadas: edad e IMC. El aumento de prevalencia de la DM tipo 2 se atribuye fundamentalmente al envejecimiento de la población y al aumento de la prevalencia de obesidad. Efectivamente, la obesidad aun moderada triplica el riesgo de padecer DM tipo 2 en edades medias de la vida⁽¹⁴⁾. Una vez manifiestan la DM, los obesos diabéticos tienen un riesgo de mortalidad por DM mayor que los diabéticos delgados⁽¹²⁾, y una pérdida de peso en dichos pacientes se asocia a una reducción del 25% en la mortalidad en un seguimiento de 12 años como el que hicieron Williamson y cols⁽¹⁷⁾.

Los pacientes que desarrollan la DM tipo 2 más precozmente son en promedio más obesos que los que la desarrollan más tarde. Los diabéticos más jóvenes tienen además mayor índice de dislipemia (fundamentalmente descenso de HDL-colesterol) e HTA, y por ello sufren un mayor riesgo cardiovascular, y tendrán más tiempo que los mayores para desarrollarlo.

Según el estudio prospectivo Delphi el 57% del total de los costes directos e indirectos de la DM tipo 2 se pueden atribuir a la obesidad, lo que representa más de 30.000 millones de pesetas anuales (180,3 millones de euros), que aumentarán en el futuro por el previsible incremento tanto de la obesidad como de la DM, y concretamente en lo que se refiere a gastos asistenciales por la diabetes y a las complicaciones cardiovasculares.

La DM tipo 2 aparece cuando los requerimientos de insulina de ciertos individuos predispuestos genéticamente superan la capacidad secretora de insulina de sus páncreas.

Los requerimientos de insulina aumentan cuando aparece una dificultad para la captación de la glucosa por los tejidos, mediada por insulina, la llamada “resistencia insulínica”. Este es un fenómeno todavía mal conocido, en cuya génesis pueden colaborar mecanismos genéticos, adquiridos y mixtos. La obesidad es precisamente la causa más frecuente de este defecto, aunque su origen último no se conoce suficientemente. Efectivamente casi todos los diabéticos tipo 2 tienen insulín-resistencia, y la mayoría de ellos son obesos. No nos equivocamos al considerar la insulín-resistencia y la DM entre las complicaciones metabólicas de la obesidad.

La relación entre obesidad e insulín-resistencia es multifactorial: Por un lado se ha descubierto una inadecuada actividad kinasa del receptor de insulina, que se normaliza con la reducción de peso. Por otro lado los pacientes obesos tienen en plasma unos niveles mayores de ácidos grasos libres, sobre todo en la región de drenaje venoso portal a donde va a parar la sangre de los tejidos grasos intraabdominales. Estos ácidos grasos son capaces de aumentar la resistencia a la insulina de diferentes tejidos. Se han propuesto enfin otros mecanismos que podrían colaborar en la insulín-resistencia en pacientes obesos, cuya importancia está por determinar, aunque parece menor (por ejemplo la mayor secreción de cortisol en los obesos, la alteración de la sensibilidad insulínica mediada por el TNF- α o la resistina, las alteraciones del receptor beta-3-adrenérgico que regula la lipólisis en la grasa visceral, el polimorfismo del factor de transcripción PPAR- γ -2 que es trascendental en la diferenciación del adipocito, etc).

Aun considerada la obesidad como el factor exógeno más importante de la insulín-resistencia, no es el único. Otros factores exógenos y genéticos lo son. Veamos dos ejemplos: El primero los familiares normoglucémicos de diabéticos tipo 2 delgados que presentan alteraciones del metabolismo no oxidativo de la glucosa, indicador de insulín-resistencia, que viene a agravarse si se desarrolla la obesidad⁽⁸⁾. El segundo los recién nacidos con bajo peso por retraso intrauterino del crecimiento que tienen mayor riesgo de insulín-resistencia, y por ello también de intolerancia a la glucosa, DM tipo 2, dislipemia e HTA ⁽⁷⁾.

Como quiera que se desarrolle la resistencia insulínica obliga a una mayor síntesis y/o liberación compensadora de insulina por parte del páncreas, en tanto éste pueda suministrarla.

La insulín-resistencia inicialmente obliga a mantener unos niveles elevados de insulina circulatoria, el llamado “hiperinsulinismo”. Como la insulina tiene otras muchas acciones diferentes a la propia captación de la glucosa, y no todas estas acciones se afectan por la insulín-resistencia, los tejidos sometidos al hiperinsulinismo sufren por ejemplo la inadecuada acción lipogénica y aterogénica de la insulina (favoreciendo la obesidad abdominal, la producción de lipoproteínas de muy baja densidad o VLDL, y la arterosclerosis). A estos elevados niveles plasmáticos la insulina también produce una retención exagerada de sodio y agua renal, estimulación del sistema simpático y/o alteraciones de las bombas de la membrana celular, todo lo cual favorece la HTA. Se puede fácilmente hilvanar obesidad con resistencia a insulina, hiperinsulinismo y factores de riesgo cardiovascular, incluso antes y de forma independiente al desarrollo de DM tipo 2.

Llega un momento en que algunos de estos obesos no pueden elevar suficientemente la insulinemia como para compensar la resistencia insulínica tras las comidas, de forma que transcurridas dos horas de ingerir 75 gr de glucosa, la glucemia sigue por encima de 140 mg/dl. Estos son los “intolerantes a la glucosa”. Con el tiempo estas cifras llegan a superar los 200 mg/dl, entrando en el rango que consideramos “diabetes mellitus”. Algunos pacientes no son capaces de segregar insulina ni siquiera para mantener las glucemias en condiciones basales, muchas horas después de la última ingesta, superando en condiciones basales los 126 mg/dl, que es hoy en día el límite para considerar a un individuo diabético⁽¹³⁾.

En esta secuencia de eventos, la diabetes aparece transcurridos en promedio quince años de iniciada la obesidad como evolución de la historia natural de los individuos predispuestos⁽¹⁾.

Llegados a este punto hemos de indicar que la hiperglucemia que aparece cuando se desarrolla la DM por sí misma puede alterar la función de la célula beta pancreática y aumentar la insulín-resistencia (“glucotoxicidad”).

Pero aún considerando trascendental la resistencia insulínica consecuencia de la obesidad, ha de existir algún sustrato etiopatogénico desconocido que justifique el defecto de funcionamiento de la célula beta pancreática, porque hay muchos insulín-resistentes que nunca llegan a ser diabéticos, y diabéticos tipo 2 que no han padecido

insulin-resistencia. No se conocen los mecanismos del fallo de secreción de dicha célula beta, si bien se han sugerido, entre otros, una alteración del procesamiento de proinsulina a insulina en los diabéticos, o una acción inhibitoria de la amilina (proteína que convive con la insulina en los gránulos secretorios) sobre la síntesis endógena de insulina.

La distribución de la grasa en el organismo es importante. La grasa centrípeta con mayor acúmulo en el abdomen (aumento de la circunferencia de la cintura por encima de 102 en el varón y de 89 en la mujer –NHLBI, 1998-) predispone especialmente a la DM tipo 2, lo que representa mayor cantidad de grasa visceral (obesidad androide, "en manzana", en contraposición con la feminoide o "en pera"). Esta distribución centrípeta o abdominal es favorecida por el sedentarismo, la edad, el tabaquismo, y muy especialmente por una tendencia genética. Posiblemente este tipo de obesidad conlleva mayor insulin-resistencia.

En resumen, la DM es un síndrome caracterizado por hiperglucemia, que aparece por la combinación de uno o varios de los siguientes factores: 1) Resistencia a la acción de la insulina, fundamentalmente en los tejidos muscular y graso estrechamente asociado a obesidad de tipo central, 2) Lesión de las células beta pancreáticas con defecto de secreción de insulina, y 3) Aumentada producción hepática de glucosa, que contribuye significativamente a la hiperglucemia de ayuno.

Muy pocas DM son secundarias a patologías que cursan con obesidad, como algunos Síndromes genéticos: El S. de Prader Willi presenta retraso mental y estatural, DM tipo 2 y fenotipo característico. El S. de Lawrence-Moon-Bield muestra un fenotipo característico, retraso mental, hipotonía, retinitis pigmentaria, obesidad e hipogonadismo. Hay enfin problemas hormonales que también cursan con obesidad y DM, como el S. de Cushing.

Por cuanto se considera la obesidad la principal causa tratable de DM, para prevenir esta última es obligada la pérdida de peso en todo obeso, sobre todo si tiene antecedentes familiares de DM y obesidad central, mediante un plan de dieta, ejercicio físico y modificación de los hábitos de vida. Como ha demostrado Wing et al⁽¹⁸⁾ los individuos que son capaces de mantener una pérdida de peso >4,5 Kg a lo largo de dos años reducen el riesgo de desarrollar DM tipo 2 en un 30%. Entre las medidas terapéuticas de la obesidad que pueden ayudar aparecen recientemente en nuestro país medicamentos como la sibutramina o el orlistat, que se pueden indicar cuando no han tenido éxito las medidas higiénico-dietéticas⁽⁹⁾.

En cuanto al paciente que ya es diabético el control del peso mejora de forma muy evidente el control glucémico, y puede prolongar 3 a 4 meses su esperanza de vida por cada Kg de peso perdido⁽⁵⁾. El inicio de una dieta promueve una rápida disminución de los niveles de glucosa, incluso antes de corregir la pérdida de peso, lo que hay que tener muy en cuenta para ajustar el tratamiento farmacológico de la DM y evitar hipoglucemias.

Todo plan de tratamiento de la obesidad debe ser a largo plazo, con pérdidas moderadas de peso (5-10% a los 6 meses de tratamiento), manteniéndolas al menos durante un año, para lo que es especialmente importante indicar dietas con muy poca grasa, sustituyendo la grasa saturada por monoinsaturada, e hipocalóricas⁽¹¹⁾, procurando mantener un mínimo proteico y aumentando el contenido en hidratos de carbono complejos.

Hay que plantear un plan de ejercicio físico también a largo plazo, adaptado a cada individuo, que aumente su gasto calórico.

Es conocido que la optimización del control glucémico con fármacos antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas o con insulina hace ganar peso, que en el estudio UKPDS^(15,16) suponía en promedio 1,7 Kg y 4 Kg más respectivamente. No ocurre así con la metformina, que evita dicha ganancia ponderal al disminuir la resistencia insulínica, y por tanto su uso es recomendable en monoterapia o en asociación en los pacientes diabéticos obesos que no tengan complicaciones cardiovasculares, hepáticas, respiratorias, o arterioscleróticas. Las tiazolidendionas (rosiglitazona) también mejoran la resistencia insulínica, si bien pueden promover ganancia de peso, sea por retención hídrica o promoviendo la adipogénesis.

Recientemente han sido comercializados medicamentos específicamente dirigidos al tratamiento de la obesidad. Nos referimos a la sibutramina y al orlistat, que son un buen apoyo a las medidas ya indicadas siempre que no olvidemos el fin fundamental del éxito del tratamiento de la obesidad: El cambio de hábitos de vida que permita perder peso primero y mantener después el peso perdido. Están indicados en obesidades con un IMC>30, o bien con un IMC>27 si se asocian otras comorbilidades (DM, HTA, dislipemia, síndrome de apnea obstructiva del sueño), cuando no han tenido éxito las medidas higienico-dietéticas⁽⁹⁾. Debe evitarse en niños, mujeres gestantes o lactantes, en pacientes con enfermedad cardíaca inestable o HTA de difícil control (en el caso de la sibutramina). El orlistat es un inhibidor de la lipasa pancreática que dificulta la absorción de la grasa ingerida hasta en un 30%. En los pacientes diabéticos seguidos

durante al menos 1 año por Hollander y cols⁽⁴⁾ se consigue una pérdida de peso del 6,2% (comparado al 4,3% con placebo). Con esta moderada diferencia de peso se consigue mejorar la HbA1C (que disminuye un 0,28% frente al aumento del 0,8% con placebo) con una disminución de la dosis de sulfonilureas en casi una cuarta parte de los pacientes. Es eficaz también sobre los niveles lipídicos, como puede deducirse de su mecanismo de acción. La esteatorrea (o cuanto menos un cambio en las heces) es su efecto secundario más evidente, de intensidad variable según los pacientes y la ingesta grasa. La sibutramina es un moderno inhibidor de la recaptación de noradrenalina y serotonina que aumenta la sensación de saciedad y aumenta ligeramente la termogénesis. En 98 pacientes diabéticos Finer et al⁽²⁾ confirma que la pérdida de peso conseguida al año de tratamiento con este medicamento (2,4 Kg frente a 0,1 Kg con placebo) se asocia a un descenso del 33% en HbA1c (frente a un 5% con placebo). Los efectos secundarios más frecuentes son la sequedad de boca, el insomnio y estreñimiento. Su tendencia a aumentar ligeramente la TA es contrarrestada por la disminución de TA que proporciona la propia pérdida de peso que se consigue, si bien estaría contraindicado en HTA de difícil control. Por su metabolismo y el de sus metabolitos activos debe evitarse también en pacientes con enfermedad hepática o renal importante.

La medida más agresiva y eficaz para controlar la obesidad es la cirugía bariátrica, única capaz de conseguir una pérdida media de >20 Kg en dos años, mejorando de forma radical la incidencia de DM tipo 2 y otros factores de riesgo asociados. No obstante debería reservarse para los diabéticos obesos, que mantienen $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$ durante más de 5 años, en los que todas las demás terapias han fracasado, siempre que cumplan condiciones médicas y psicológicas que permitan un éxito a largo plazo a todos los niveles.

En definitiva, no creo que dispongamos hoy en día de mecanismo más eficaz de reducir la prevalencia de DM y la mortalidad cardiovascular derivada de ella que controlando adecuadamente la obesidad.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Felber JP, Golay A. De l'obésité au diabète. Ann Endocrinol (Paris) 1995; 56: 531-538,

2.- Finer N, Bloom SR, Frost GS, Banks LM, Griffiths J. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes, Obesity Metab* 2000; 2: 105-112.

3.- Hillier TA, Pedula KL. Characteristics of an adult population with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24: 1522-1527.

4.- Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, Kelley D, McGill J, Taylor T et al. Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21:1288-1294

5.- Lean ME, Powrie JK, Anderson AS, Garthwaite PH. Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet Med* 1990; 7: 228-233

6.- López de la Torre M, E. Palacio, B. Moreno. Complicaciones crónicas de la obesidad. En *Sobrepeso y obesidad* de MA Gargallo Fernández y B. Moreno. Knoll Ed. Madrid 2001.

7.- Rich-Edwards JW, Colditz GA, Stampfer MJ et al. Birthweight and the risk for type 2 diabetes mellitus in adult women. *Ann Intern Med* 1999; 130: 278.

8.- Rothman DL, Magnusson I, Cline G, et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995; 92: 983-989.

9.- SEEDO. Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Nutrición y Obesidad* 2000; 3/6: 285-299.

10.- SENBA, SEEN, FED, SED, SEDO, OFISALUD. Estudio prospectivo Delphi. Libro blanco. Gabinete de estudios sociológicos Bernard Krief. Productos Roche SA. 1999.

11.- Shick SM, Wing RR, Klem ML, Mc Guire MT, Hill JO, Seagle H. Person successful at long-term weight loss and maintenance continue to consume a low-energy, low-fat diet. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 408-413.

12.- Solomon CG, Manson JE. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (suppl): 1044S-1050S.

13.- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 1997; 20: 1183

14.- Thompson D, Edelsberg J, Colditz GA, Bird AP, Oster G. Lifetime health and economic consequences of obesity. Arch Intern Med 1999; 59(18): 2177-2183.

15.- UK Prospective Diabetes Study Group. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998; 352: 854-865

16.- UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas and insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837-853

17.- Williamson DF, Thompson TJ, Milchard T, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. Diabetes Care 2000; 23: 1499-1504.

18.- Wing RR, Venditti E, Jakicic JM, Polley BA, Land W. Lifestyle intervention in overweight individuals with a family history of diabetes. Diabetes Care 1998; 21:350-359.