

Obesidad y diabetes mellitus tipo 2: amistades peligrosas

Lourdes Carrillo Fernández

Médica de familia. Servicio Canario de Salud. Centro de Salud La Victoria. La Victoria de Acentejo (Santa Cruz de Tenerife)

Palabras clave: obesidad, diabetes mellitus tipo 2, diabesidad.

RESUMEN

La obesidad es una verdadera pandemia, capaz de producir mayor número de muertes que la desnutrición. Es un conocido factor de riesgo para enfermedades crónicas: diabetes mellitus tipo 2 (DM2), enfermedad cardiovascular y algunos tipos de cáncer. Asociada a la DM2 aumenta la morbimortalidad, y las estrategias para su prevención y tratamiento suponen un gran reto, principalmente a nivel clínico. La intervención dirigida a cambiar el estilo de vida a través de programas de dieta y ejercicio físico no ha sido suficiente para frenar el aumento de la prevalencia en la población. A nivel individual, y debido a los complicados y aún no del todo conocidos mecanismos que llevan a su aparición, las intervenciones han demostrado un efecto modesto, con la posibilidad de ganar peso tras abandonar el programa. La medicina de precisión aplicada a los cambios en el estilo de vida podría ser una solución para mejorar la eficacia de las intervenciones.

Desde 1975, la prevalencia de obesidad se ha triplicado en todo el mundo, lo que ha causado un grave deterioro de la salud, morbilidad y calidad de vida de la población afectada. Definida como una acumulación excesiva de grasa, la obesidad se diagnostica con un índice de masa corporal $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ¹. Sin embargo, no es la cantidad de grasa, sino su distribución, lo que confiere un mayor riesgo cardiovascular². La obesidad abdominal se define cuando la circunferencia de la cintura, medida por encima de las crestas ilíacas, es $\geq 94 \text{ cm}$ en varones o $\geq 80 \text{ cm}$ en mujeres³.

La obesidad es un conocido factor de riesgo para numerosas enfermedades no transmisibles, entre ellas la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), responsables en conjunto de más del 70 % de las muertes prematuras en todo el mundo⁴. La obesidad grave está aumentando también de forma preocupante. La pandemia de obesidad mundial es tan importante que actualmente mueren más personas en el mundo por sobrepeso y obesidad que por insuficiencia ponderal⁵.

Los cambios en el sistema alimentario en todo el mundo y el aumento del sedentarismo parecen ser los principales impulsores de la pandemia de obesidad⁶. En cuanto al aspecto biológico, los factores genéticos o epigenéticos no podrían explicar por sí solos el enorme aumento de prevalencia de las últimas décadas. Incluso en poblaciones con una elevada predisposición genética, los factores ambientales y del comportamiento son los determinantes de la aparición de la obesidad⁶.

La intervención terapéutica de la obesidad se basa en la idea de que la causa fundamental de esta es un desequilibrio energético entre las calorías consumidas y las calorías gastadas. Los intentos de revertir esta circunstancia a través de intervenciones médicas o conductuales a corto plazo no son suficientes para producir una pérdida de peso a medio-largo plazo, y esto se debe principalmente a las complejas adaptaciones hormonales, metabólicas y neuroquímicas que defienden al individuo de la pérdida de peso y que favorecen su recuperación. Esto sugiere que, a pesar de los avances actuales, tenemos un conocimiento incompleto de los factores etiológicos responsables de la obesidad, así como de la interacción entre estos factores⁶.

Teniendo en cuenta que la obesidad no es causada simplemente por una elección personal, más allá de considerar la responsabilidad individual en los cambios en el estilo de vida hay que tener en cuenta la recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de la necesidad de desarrollar políticas y acciones implementadas socialmente para promover una alimentación saludable y el aumento de la actividad física entre la población⁴, como estrategia para intentar disminuir la morbimortalidad causada por esta enfermedad.

OBESIDAD Y DIABETES: «DIABESIDAD»

Según datos de la OMS, un 44 % de los pacientes con DM2 tienen sobrepeso u obesidad, y se espera que la prevalencia de

diabetes mellitus (DM) relacionada con la obesidad llegue a 300 millones en 2025⁷. Gran parte de la morbimortalidad cardiovascular está asociada al elevado riesgo cardiovascular presente en los pacientes con DM2 y obesidad, hecho que ha llevado a acuñar el término «diabetes» para mostrar esta relación y su impacto sobre la salud cardiovascular. La presencia de obesidad y DM en un individuo aumenta por siete su riesgo de muerte⁷. La obesidad abdominal está asociada a otros factores de riesgo cardiovascular como hipertensión arterial, disminución del colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad y aumento de triglicéridos.

La obesidad favorece la resistencia a la insulina y un posterior aumento de la secreción de esta por el páncreas. Este hiperinsulinismo compensador consigue mantener temporalmente la glucemia dentro de valores normales. El deterioro progresivo de la célula β es responsable de un déficit relativo de la secreción de insulina, lo que conduce a la aparición de DM2⁸. El proceso de deterioro de la célula β hasta el desarrollo de la DM puede durar muchos años e, inexplicablemente, no ocurre en todas las personas con obesidad. Establecer en estadios tempranos cuáles son los factores de riesgo que determinan la aparición de la DM es fundamental para una intervención precoz, y es uno de los objetivos de la medicina de precisión aplicada a la obesidad y la DM^{9,10}.

BENEFICIOS DE LA PÉRDIDA DE PESO

Teniendo en cuenta la estrecha relación entre el sobrepeso-obesidad y la DM, es de esperar que la pérdida de peso sea capaz de prevenir el desarrollo de DM y mejorar la morbimortalidad. En personas con prediabetes y sobrepeso u obesidad, un programa intensivo de dieta y ejercicio físico disminuyó la progresión a DM en un 58 %^{10,11}.

El Look AHEAD pudo demostrar que una pérdida del 5-10 % de peso en pacientes con DM2 reducía los niveles de hemoglobina glucosilada, mejoraba los factores de riesgo cardiovascular y disminuía el uso de medicamentos antihiperglucémicos, antihipertensivos e hipolipemiantes después de un año de intervención¹². Otros estudios han demostrado que, en personas con DM2 y sobrepeso u obesidad, la pérdida de peso intencionada se asocia a beneficios, incluida la reducción de un 25 % de la mortalidad¹³.

CAMBIO DE ESTILO DE VIDA: UNA ESTRATEGIA PARA BAJAR PESO

Promover un estilo de vida saludable (alimentación saludable y aumento de la actividad física) puede resultar importante para la prevención de la obesidad en la población, pero —aunque ambas acciones suponen un gran desafío para políticos,

científicos y médicos— no son suficientes para reducir el índice de masa corporal en pacientes con peso corporal elevado.

La intervención nutricional en la obesidad y en la DM2 (dos enfermedades crónicas complejas y multifactoriales) debe basarse en un plan educativo centrado en el paciente que utilice herramientas cognitivo-conductuales, adaptadas a las condiciones biopsicosociales y emocionales del paciente.

En relación con el tipo de dieta más efectiva, una dieta hipocalórica baja en grasa o un aumento de la actividad física son las estrategias más estudiadas hasta ahora en los ensayos clínicos que han conseguido demostrar la eficacia del cambio de estilo de vida en la prevención de la DM2. La pérdida de peso parece ser más importante que el tipo de dieta utilizada. Otras dietas como las bajas en carbohidratos o la dieta mediterránea, entre otras, siempre que consigan mantener la pérdida de peso a largo plazo, pueden ser igualmente efectivas¹⁴. Un patrón de dieta mediterránea ha sido capaz de prevenir la aparición de DM2 independientemente de la pérdida de peso¹⁵.

MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL ESTILO DE VIDA

La respuesta a una misma intervención tanto de dieta como de ejercicio físico varía de una persona a otra y aún no se conoce qué parte de esta variabilidad está relacionada con características genéticas o epigenéticas y cuánto está condicionada por factores psicosociales y del comportamiento, entre otros.

La medicina de precisión se desarrolla con el objetivo de identificar, con la ayuda de biomarcadores, los determinantes de la respuesta individual, y así implementar recomendaciones específicas con mayor garantía de éxito. La medicina de precisión en el tratamiento de la DM no se ha limitado a los fármacos, sino que se ha extendido también a los cambios en el estilo de vida, aunque se encuentra aún en etapas muy teóricas, especialmente en este último aspecto^{16,17}. Con el objetivo de personalizar las recomendaciones de estilo de vida destinadas a reducir el riesgo de DM2 o retrasar su progresión, la investigación en medicina de precisión en los cambios en el estilo de vida se dirige a:

- Identificar factores de riesgo, esto es, la vulnerabilidad del individuo a exposiciones adversas del estilo de vida.
- Facilitar la estratificación de la DM2 en subclases en función de la respuesta a intervenciones específicas en el estilo de vida en términos de prevención o tratamiento de la DM2.
- Ayudar en el descubrimiento de biomarcadores de pronóstico capaces de guiar el momento y la intensidad de las intervenciones en el estilo de vida.
- Predecir la respuesta al tratamiento.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA OBESIDAD Y LA DIABETES

Existen pocas opciones terapéuticas para el tratamiento de la obesidad aprobadas y comercializadas en Europa: orlistat, naltrexona + bupropión y liraglutida, ninguna de ellas financiadas por la Seguridad Social con esa indicación.

El tratamiento farmacológico de la DM2 incluye una variedad de fármacos orales e inyectables, incluida la insulina, con un efecto diferente sobre la resistencia a la insulina y el peso. Fármacos como la metformina o la pioglitazona mejoran la sensibilidad a la insulina con un efecto neutro o favorable sobre el peso. Por su parte, los inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa tipo 2 o los agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 disminuyen el peso además de mejorar el control glucémico y han demostrado reducir los eventos cardiovasculares en pacientes con DM2 y enfermedad cardiovascular establecida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
2. Teixeira TF, Alves RD, Moreira AP, Peluzio MC. Main characteristics of metabolically obese normal weight and metabolically healthy obese phenotypes. *Nutr Rev*. 2015;73(3):175-90.
3. Pedro-Botet J, Ascaso JE, Barrios V, De la Sierra A, Escalada J, Millán J, et al. COSMIC project: consensus on the objectives of the metabolic syndrome in clinic. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2018;11:683-97.
4. World Health Organization. Noncommunicable diseases progress monitor 2017. WHO. Disponible en: <https://www.who.int/nmh/publications/en/> [último acceso: 10 diciembre de 2020].
5. World Health Organization (WHO). Obesity and Overweight. Disponible en: www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/ [último acceso: 10 de diciembre de 2020].
6. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):288-98.
7. Leitner DR, Frühbeck G, Yumuk V, Schindler K, Micic D, Woodward E, et al. Obesity and type 2 diabetes: two diseases with a need for combined treatment strategies—EASO can lead the way. *Obes Facts*. 2017;10(5):483-92.
8. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW, et al. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):1654-63.
9. Estampador AC, Franks PW. Precision medicine in obesity and type 2 diabetes: the relevance of early-life exposures. *Clin Chem*. 2018;64(1):130-41.
10. Lindström J, Louheranta A, Manninen M, Rastas M, Salminen V, Eriksson J, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS): lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care*. 2003;26(12):3230-6.
11. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research G. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002;346(6):393-403.
12. Wing RR, Lang W, Wadden TA, Safford M, Knowler WC, Bertoni AG, et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1481-6.
13. Williamson DF, Thompson TJ, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1499-504.
14. Guess ND. Dietary Interventions for the prevention of type 2 diabetes in high-risk groups: current state of evidence and future research needs. *Nutrients*. 2018;10(9):1245.
15. Salas-Salvadó J, Bulló M, Babio N, Martínez-González MÁ, Ibarrola-Jurado N, Basora J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with the Mediterranean diet: results of the PREDIMED-Reus nutrition intervention randomized trial. *Diabetes Care*. 2011;34(1):14-9.
16. Franks PW, Poveda A. Lifestyle and precision diabetes medicine: will genomics help optimise the prediction, prevention and treatment of type 2 diabetes through lifestyle therapy? *Diabetologia*. 2017;60(5):784-92.
17. Mutie PM, Giordano GN, Franks PW. Lifestyle precision medicine: the next generation in type 2 diabetes prevention? *BMC Med*. 2017;15(1):171.
18. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, Karason K, Sjöström CD, Torgerson J, et al. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia*. 2015;58(7):1448-53.