

Diabetes y obesidad

Lourdes Carrillo Fernández

Médico de familia. Tenerife

Este año, en el Congreso de la European Association for the Study of Diabetes (EASD), se presentaron dos actividades con un carácter más fisiopatológico que clínico, que trataron de poner de manifiesto la relación existente entre obesidad y diabetes.

La primera de estas sesiones se centró en la distribución de la grasa corporal: «Apple and pear: implications of fat distribution on the development of type 2 diabetes».

«Manzana» y «pera» son términos que se han venido utilizando para señalar la diferente distribución de la grasa corporal observada en hombres y mujeres. Una acumulación preferente en la zona de la cintura se asocia con un mayor riesgo de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular, y es la distribución más frecuente en el hombre. Sin embargo, la presencia predominante de grasa en cadera y muslo, más habitual en las mujeres, se ha relacionado con cierta protección frente a diabetes y enfermedad cardiovascular.

La distribución de la grasa corporal está condicionada genéticamente, tal y como ha sido publicado el año pasado en *Nature Genetics*. Los estudios realizados por Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT), han analizado datos antropométricos de unas 100.000 muestras de 40 cohortes^{1,2}. La Dra. Cecilia Lindgren, una de las investigadoras participantes, mostró evidencias sólidas de esta relación, y en su exposición comenzó recordando que el índice cintura/cadera (ICC) es una medida de la distribución de la grasa corporal y un buen predictor de posibles consecuencias metabólicas, independientemente de la grasa corporal total medida por el índice de masa corporal (IMC). Han podido identificarse 13 nuevas regiones genéticas relacionadas con la distribución de la grasa corporal, que afectan a la cintura y la cadera, independiente de cualquier efecto sobre la obesidad en general. Los genes identificados explican sólo un pequeño porcentaje de la variación en la distribución de grasa en la población, y apuntan a mecanismos biológicos específicos que intervienen en la regulación de la distribución de grasa. Ciertas regiones de genes están tam-

bién implicadas en la regulación del colesterol, triglicéridos, insulina y resistencia a la insulina. Además, siete de las variaciones genéticas identificadas parecen tener efectos mucho más fuertes en mujeres que en hombres, lo que explica las diferencias en la distribución de la grasa en ambos sexos, si bien los procesos que determinan estas diferencias aún no se comprenden bien. Se han encontrado regiones con las mismas señales para el ICC, DM2 y lípidos, además de otras regiones con señales diferentes para DM2 e ICC.

En la actualidad varios grupos de investigadores están trabajando en un proyecto común con la intención de crear un «MetaboChip», que sería capaz de detectar más de 66.000 *single-nucleotide polymorphisms* asociados con unas 23 enfermedades metabólicas, arterioscleróticas y cardiovasculares.

La segunda ponente, Caroline Fox, habló de la importancia de la grasa ectópica en relación con la diabetes y el riesgo cardiovascular, y señaló que al referirnos a la distribución de grasa hay que ir más allá de la grasa abdominal. Destacó los límites de la antropometría en la práctica clínica y propuso los mecanismos para justificar los efectos deletéreos de la grasa ectópica:

- Efecto tóxico producido por sustancias secretadas: adipocinas, factores de crecimiento o marcadores inflamatorios.
- Lipotoxicidad producida por acumulación lipídica en células no grasas.
- Compresión física por el aumento del almohadillado graso.
- Efectos de la grasa perivascular: inflamación, descenso de la contractilidad vascular o proliferación de células musculares.

Por último revisó las implicaciones de las localizaciones no habituales de la grasa³.

La grasa visceral, modestamente asociada con riesgo cardiovascular, no puede estimarse mediante biomarcadores o medidas antropométricas convencionales.

La grasa intrahepática es otro depósito de grasa con efecto sistémico⁴. El hígado graso es un fuerte predictor de síndrome metabólico y diabetes, y puede estimarse usando pruebas de imagen como la tomografía axial computarizada, y a través de biomarcadores, como la alanina aminotransferasa. Tanto la grasa hepática como la grasa perivascular se correlacionan de forma importante con el riesgo metabólico.

Un parámetro que está creciendo en importancia es la medida de la circunferencia del cuello, aunque pocos estudios documentan la asociación con el riesgo metabólico⁵. Representa la adiposidad subcutánea de la parte superior del cuerpo y al parecer contribuye de forma independiente a la variación en el riesgo cardiometabólico (en especial factores glucémicos) además y más allá de la grasa perivisceral. Parece que ambos indican lo mismo, aunque son necesarios más estudios.

La grasa pericárdica es un marcador de riesgo respecto a factores de riesgo sistémicos (hipertensión, diabetes y dislipidemia), y se ha asociado de forma independiente con la calcificación de arterias coronarias, infarto de miocardio y fibrilación articular.

La última ponente, Christina Koutsari, habló de las diferencias funcionales entre la grasa corporal de la parte superior del cuerpo (*upper body subcutaneous fat*) e inferior (*lower body subcutaneous fat*)⁶. Las funciones del tejido adiposo (depósito y liberación de lípidos, producción de hormonas, protección inmunológica, protección mecánica y aislamiento) no tienen la misma importancia en las diferentes partes del cuerpo. La grasa subcutánea de la parte superior del cuerpo es más activa lipolíticamente que la grasa localizada en la parte inferior⁷, y contribuye de forma más importante a la presencia de ácidos grasos libres circulantes, mientras que la liberación de ácidos grasos, por los depósitos de grasa visceral, contribuyen poco. Lo más importante de los estudios presentados es que, después de una comida energética rica en grasa, las mujeres preferentemente aumentan los depósitos de grasa en la parte baja del cuerpo, y aquéllas con un mayor acúmulo de grasa en la zona de las caderas tienen mayor facilidad para que la grasa contenida en los alimentos se deposite en este mismo lugar, lo cual no ocurre en los hombres. Por el contrario, el acúmulo visceral de grasa no predice un mayor depósito en esa zona de la grasa de la dieta.

PATOGÉNESIS Y TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD Y LA DIABETES MELLITUS TIPO 2

La segunda sesión, «Obesity and Type 2 Diabetes: what can be unified and what needs to be individualized?», reunió

a importantes ponentes: Steven E. Kahn se ocupó de la presentación y conclusiones; Robert H. Eckel, de la patogénesis, y David M. Nathan, de la asociación entre diabetes y obesidad, tratamiento e interacciones farmacológicas.

La mayoría de los pacientes con DM2 son obesos y la epidemia de obesidad en todo el mundo explica el progresivo aumento de la incidencia y prevalencia de DM2, incluso en niños y adolescentes⁸, y la previsión es que este ascenso continúe de forma exponencial en los próximos años. El verdadero nexo de unión entre diabetes y obesidad no ha llegado a definirse de una forma exacta a pesar de que comparten factores patogénicos: genéticos, psicológicos y medioambientales. Una historia familiar de diabetes, un IMC > 30 kg/m², y una glucemia basal > 5,5 mM son los factores que identifican a individuos con alto riesgo de padecer diabetes⁹.

Se han identificado numerosos genes asociados con el desarrollo de la DM2, muchos de ellos relacionados con la disfunción de la célula beta, y otros tantos parecen estar involucrados en la homeostasis de energía y la aparición de obesidad. En cuanto a los genes comunes para ambas patologías, sólo son capaces de predecir un 15% del riesgo de DM2, y un 5% de obesidad. Este bajo poder predictivo puede explicarse por la importancia del medioambiente, por interacciones entre genes o entre genes y ambiente, o incluso por la implicación de factores epigenéticos.

Se han propuesto tres mecanismos que relacionan la obesidad con resistencia a la insulina y el desarrollo de diabetes:

- Aumento de producción de adipocinas y citocinas.
- Depósitos de grasa ectópica, especialmente en el hígado.
- Disfunción mitocondrial, evidente por el descenso de la cantidad/función mitocondrial, lo que puede contribuir, por un lado, a disminuir la sensibilidad a la insulina y, por otro, a afectar a la función de la célula beta.

Por otra parte, la relación entre obesidad e hiperinsulinemia está descrita desde hace unos 50 años. Se sabe que en individuos obesos normoglucémicos existe un mecanismo de compensación, bien aumentando la función o la masa de células beta. La pérdida de este efecto compensatorio, que puede estar condicionado por factores genéticos o epigenéticos, lleva a una intolerancia a la glucosa y a una posterior DM2.

La probabilidad de disminuir o retrasar la progresión de DM2 con un tratamiento efectivo de la obesidad ha llevado

a la búsqueda de tratamientos eficaces a largo plazo, y es una de las razones que justifican el estudio para el conocimiento preciso de los factores fisiopatológicos implicados en esa relación. Para mantener a largo plazo la pérdida de peso, el cambio de comportamiento ha resultado más efectivo que la mayoría de dietas tradicionales. Es esencial conseguir terapias efectivas y aplicables. Alguno de los factores que contribuyen a recuperar el peso perdido son cambios hormonales (\downarrow leptina, \uparrow ghrelina) que aumentan el apetito o la preferencia por alimentos energéticos; el aumento a la sensibilidad a la insulina, que produce disminución de la lipólisis en tejido adiposo, o aumento de la oxidación de hidratos de carbono, con aumento de depósito de grasa; o disminución de la actividad física. En cuanto a la opción farmacológica, el fármaco ideal para tratar la obesidad tendría que conseguir una pérdida de peso mantenida a largo plazo, mejorando los otros factores de riesgo cardiovascular, con buena tolerancia y efectos secundarios mínimos. La toxicidad, los efectos secundarios y la limitada eficacia de los fármacos han obligado a retirar algunos de los comercializados, y lo cierto es que actualmente no disponemos de un fármaco con las características deseadas. Muy al contrario, muchos de los propuestos para intensificar el tratamiento de la DM2 (insulina, sulfonilureas...) tienen como efecto menos deseado un aumento de peso. Sin embargo, ha podido comprobarse que la terapia intensiva reduce las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes incluso asociándose a una ganancia de peso, por lo que, a día de hoy, si tuviéramos que elegir entre intensificar la terapia a costa de un aumento de peso o no, no habría duda en elegir esa opción.

A pesar de los avances en el conocimiento fisiopatológico relacionando diabetes y obesidad, aún quedan cuestiones clave por aclarar⁹:

- ¿Por qué todos los pacientes con obesidad no desarrollan DM2?
- ¿A través de qué mecanismos la obesidad y la resistencia a la insulina contribuyen a la descompensación de la célula beta, y cuánto se reduciría la incidencia de DM2 con la prevención de la obesidad?
- ¿Cómo influye la duración de la DM2 en los beneficios de la pérdida de peso a través de cambios en estilo de vida, el uso de fármacos o a través de la cirugía bariátrica, sobre la función de la célula beta, y la glucemia?
- ¿Cómo se podría regular la aprobación de medicación y posibles opciones quirúrgicas para prevenir la DM2 en pacientes obesos?

PUNTOS CLAVE

- Cada día se avanza más en el conocimiento de los factores que inciden en la aparición de diabetes en el individuo obeso.
- El tratamiento efectivo y a largo plazo de la obesidad conseguirá retrasar y mejorar la prevalencia de la DM2 y sus morbimortalidad.
- Se sigue trabajando intensamente para lograr aclarar los mecanismos fisiopatológicos implicados y obtener como resultado tratamientos más eficaces y útiles en la prevención y tratamiento de la obesidad y la DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heid IM, Jackson AU, Randall JC, Winkler TW, Qi L, Steinthorsdottir V, et al. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet* 2010;42:949-60.
2. Speliotes EK, Willer CJ, Berndt SI, Monda KL, Thorleifsson G, Jackson AU, et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal eighteen new loci associated with body mass index. *Nat Genet* 2010;42:937-48.
3. Montani JP, Carroll JE, Dwyer TM, Antic V, Yang Z, Dulloo AG. Ectopic fat storage in heart, blood vessels and kidneys in the pathogenesis of cardiovascular disease. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(Suppl 4):S58-65.
4. Speliotes EK, Massaro JM, Hoffmann U, Foster MC, Sahani DV, Hirschhorn JN, et al. Liver fat is reproducibly measured using computed tomography in the Framingham Heart Study. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:894-9.
5. Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D'Agostino RB Sr, Levy D, Robins SJ, et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk. The Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:3701-10.
6. Shadid S, Jensen M. Effects of pioglitazone versus diet and exercise on metabolic health and fat distribution in upper body obesity. *Diabetes Care* 2003;26:3148-52.
7. McQuaid SE, Humphreys SM, Hodson L, Fielding BA, Karpe F, Frayn KN. Femoral adipose tissue may accumulate the fat that has been recycled as VLDL and nonesterified fatty acids. *Diabetes* 2010;22:281-8.
8. Tirosh A, Shai I, Afek A, Dubnov-Raz G, Ayalon N, Gordon B, et al. Adolescent BMI trajectory and risk of diabetes versus coronary disease. *N Engl J Med* 2011;364: 1315-25.
9. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E. Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be individualized? *Diabetes Care* 2011;34:1424-30.