

El desafío de tratar la diabetes tipo 2 asociada a obesidad

- ▶ **La resistencia a la insulina y la hiperglucagonemia son más frecuentes en las personas obesas**
- ▶ **La insulina, las glitazonas y los secretagogos provocan un aumento de peso, mientras que la metformina, los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 tienen un efecto neutro y los análogos del GLP1 (exenatida y liraglutida) suelen asociarse a una reducción de 2-4 kg**
- ▶ **Otros posibles tratamientos para los diabéticos obesos son el orlistat, la cirugía bariátrica, la dapagliflozina, los antagonistas de los glucocorticoides, los potenciadores de la actividad de la insulina y las adipocinas antidiabéticas**

Los hábitos de vida poco saludables como el sedentarismo y el aumento de la ingesta calórica son responsables del incremento progresivo de la obesidad tanto en los países industrializados como en los que están en vías de desarrollo, incluso a edades muy tempranas de la vida. Un elevado índice de masa corporal (30-34) durante un periodo prolongado de tiempo (16 años) se relaciona con un aumento del riesgo de presentar diabetes de más de 20 veces en las mujeres y más de 10 veces en los hombres. Hasta tal punto se relacionan ambos conceptos que, desde hace ya algún tiempo, en la literatura médica se maneja un nuevo término: el de «diabesidad».

En principio, los cambios en los hábitos de vida, como la alimentación y el ejercicio, podrían prevenir la aparición de la diabetes tipo 2 y la obesidad, así como contribuir a su tratamiento. En la práctica, son pocos los tratamientos actuales para la diabetes tipo 2 que faciliten el adelgazamiento, y algunos incluso ocasionan aumento de peso.

La relación entre obesidad y diabetes se puede explicar de la siguiente forma: la hiperglucemia y los trastornos metabólicos asociados a la diabetes tipo 2 se deben a la alteración de la acción de la insulina (resistencia a la insulina), junto con su secreción insufi-

ciente, así como a otras alteraciones endocrinológicas, como la hiperglucagonemia. Estos trastornos se intensifican más cuando se dan en personas obesas, en cuyo caso el riesgo de muerte es de más del doble. Cada entidad surge de una mezcla de factores genéticos y ambientales. Polimorfismos genéticos y variaciones en la expresión de genes que afectan a la conducta alimentaria y al metabolismo pueden aumentar el almacenamiento de nutrientes. Esto, a su vez, acentúa la vulnerabilidad genética que perturba la secreción de insulina e interfiere en la acción de la insulina en los tejidos. Algunos factores ambientales, como el exceso y la inadecuada calidad de los nutrientes, una actividad física insuficiente, la inflamación leve y el estrés oxidativo, se suman a factores genéticos y aumentan la adiposidad y la resistencia a la insulina. Esta última origina un estado de hiperinsulinemia compensatoria, pero cuando la producción de insulina deja de cubrir las demandas, surge la intolerancia a la glucosa. La mayor o menor progresión a diabetes tipo 2 dependerá del grado de disfunción e insuficiencia de los islotes betapancreáticos.

El trabajo que aquí comentamos revisa los artículos originales publicados entre 2005 y 2010 sobre el tratamiento de la hiperglucemia. La búsqueda se

realizó en Medline, PubMed, la Cochrane Library y Google Scholar. Se examinan los tratamientos actuales y otros nuevos para tratar la diabetes asociada a obesidad, y se exploran los datos procedentes de estudios aleatorizados recientes y de investigaciones experimentales.

El autor destaca la importancia de los hábitos de vida como base del tratamiento de la diabetes, y recuerda que un descenso ponderal del 5-10% puede disminuir la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) un 0,5-1% y aumentar la expectativa de vida 2-4 años. Sin embargo, también se produce un efecto «paradójico»: cuando el paciente comienza a adelgazar, su sensibilidad a la insulina mejora; esto favorece la eficacia anabólica de la insulina y, por tanto, dificulta que continúe el adelgazamiento, de modo que a menudo se produce un efecto rebote.

En el trabajo de Bailey se comentan algunas posibilidades terapéuticas para los diabéticos obesos. Así, por ejemplo, orlistat, un fármaco «antiobesidad» que inhibe la lipasa intestinal, puede disminuir el peso 2-3 kg (en comparación con placebo) en pacientes obesos con diabetes, con una reducción paralela de la HbA_{1c} del 0,3-0,5%. Otra posibilidad es la cirugía bariátrica, que parece ser eficaz en este tipo de pacientes, ya que en el 50-80% de los casos la glucemia recupera los valores normales, aunque este procedimiento no resulta adecuado, aceptable o asequible para todos los pacientes.

Los fármacos empleados para tratar la diabetes pueden tener cierta influencia en el peso: la insulina, las glitazonas y los secretagogos suelen inducir un aumento ponderal, mientras que la metformina y los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 tienen un efecto neutro; por su parte, los análogos del



LITERATURA MÉDICA

comentada

GLP-1 (exenatida y liraglutida) se asocian a una reducción de 2-4 kg en la mayoría de los pacientes.

También se analizan otros posibles tratamientos, como la dapagliflozina (un inhibidor selectivo de SGLT2 que reduce la HbA_{1c} un 0,5-1% y disminuye el peso 2-3 kg, sea en monoterapia o asociada a otros antidiabéticos orales o a la insulina), los antagonistas de los glucocorticoides (INCB-13739, un inhibidor selectivo de la 11-beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa 1, en un estudio mejo-

ró la sensibilidad a la insulina, disminuyó el peso en 1-2 kg, mejoró el perfil lipídico y redujo la HbA_{1c} un 0,6%), los potenciadores de la actividad de la insulina y las adipocinas antidiabéticas (leptina, adiponectina), entre otros.

El autor de esta revisión concluye con una frase que revela su desaliento ante la falta de resultados positivos en el tratamiento de los pacientes diabéticos con obesidad: «La creciente epidemia de diabetes y obesidad y la falta de fármacos para abordarlas, pese a

las numerosas investigaciones realizadas, son preocupantes». Mientras tanto, nuestra labor como médicos de atención primaria es insistir en el mantenimiento de una dieta y una actividad física adecuadas para prevenir la obesidad y la diabetes, ya que, una vez desarrollada la enfermedad, es muy difícil controlarla. ■

Bailey CJ. The challenge of managing coexistent type 2 diabetes and obesity. *Br Med J.* 2011; 342: d1996.