

**Javier Salvador Rodríguez**

Profesor de Endocrinología. *Universidad de Navarra*.  
CIBEROBN. *Instituto Carlos III, Madrid*.

# DIABESIDAD

## Visión de su futuro



### ORIGEN Y SIGNIFICADO DEL TÉRMINO DIABESIDAD

El término diabetes fue inicialmente acuñado por Ethan Sims en 1973 que subrayó la frecuente coexistencia entre obesidad y diabetes tipo 2, de la que por otra parte existen numerosas observaciones directas e indirectas en antiguos escenarios históricos (1). La asociación de ganancia de peso con la aparición de diabetes y la confirmación de que la pérdida del 10% del peso corporal pueda inducir remisión de la hiperglucemia son ejemplos claros de la relación existente entre obesidad y diabetes.

Clásicamente, la diabetes se define como la coexistencia de ambas enferme-

dades, obesidad y diabetes, si bien, las bases etiopatogénicas más frecuentemente propuestas sugieren que su origen nace del exceso de masa grasa como elemento promotor de la alteración del metabolismo hidrocarbonado a través de favorecer la resistencia insulínica y posteriormente, la deficiencia de insulina y el desarrollo de hiperglucemia (2).

La prevalencia de obesidad y diabetes crece de forma continuada en el mundo, y las evidencias indican que el exceso de tejido adiposo representa un factor claro de riesgo para el desarrollo y el deficiente control de la diabetes. Sin embargo, la correspondencia entre ambas enfermedades no es perfecta. De hecho, 87% de las personas con diabetes tipo 2 presentan obesidad,

pero 85% de pacientes con obesidad no desarrollan diabetes (3), aunque dichas cifras varían según raza y criterios diagnósticos. Estos datos indican que la obesidad ejerce un papel importante en el desarrollo y control de la diabetes, pero existen otros factores etiopatogénicos que deben estar presentes para posibilitar que la diabetes aparezca.

La prevalencia de obesidad está aumentando también en pacientes con diabetes tipo 1 (4), lo que requiere atención, pues el exceso de masa grasa tiene igualmente repercusiones negativas sobre el control glucémico y posiblemente sobre el desarrollo de complicaciones. Se precisan nuevos estudios que permitan establecer los abordajes terapéuticos más adecuados en cada individuo.

## ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABESIDAD

La pandemia de obesidad reconoce diversos factores etiopatogénicos, incluyendo no solo los clásicamente considerados como sobrealimentación o el sedentarismo. Otros elementos juegan un papel cada vez más relevante como la edad, menopausia, estrés mental, enfermedad psiquiátrica y endocrinológica, crono-disrupción, factores socioeconómicos, educativos y ambientales enmarcados en el ambiente obesogénico, microbiota, fármacos y factores genéticos, entre otros. Estos factores causales se encuentran también implicados en la etiopatogenia de la diabetes. La contribución de elementos adicionales, como la esteatosis hepática y la irrupción de adipocinas proinflamatorias generan disfunción metabólica y resistencia insulínica dando lugar a un escenario facilitador de la deficiencia insulínica y de la aparición de diabetes (Figura 1). La variabilidad individual en la expresión de estos factores puede derivar en diferentes modelos de presentación.

La predisposición genética es capaz de promover la resistencia a la insulina, que no todas las personas con obesidad pre-

sentan. La resistencia insulínica se deriva en gran parte de la inflamación, inducida por disfunción del tejido adiposo y de la infiltración grasa de tejidos clave en la regulación metabólica. Estos factores junto a otros elementos como la gluco y lipotoxicidad dan lugar a la deficiencia insulínica que resulta en hiperglucemia, marcador elemental de la diabetes.

Algunos autores consideran a la diabetes como una complicación de la obesidad, sugiriendo un continuum entre obesidad-prediabetes-diabetes-complicaciones macro y microvasculares. Tanto la obesidad como la diabetes contribuyen a la traducción clínica en términos de complicaciones metabólicas y vasculares, calidad de vida y supervivencia (5).

También es posible considerar que la diabetes facilita el desarrollo de la obesidad a través del tratamiento con fármacos anti-diabéticos que promueven la ganancia de peso como sulfonilureas o insulina o mediante la resistencia insulínica cuando se considera como un factor inicial. Estas posibilidades sugieren una relación bilateral entre obesidad y diabetes para explicar, al menos en parte, la génesis de la diabetes. »

## LA PANDEMIA DE OBESIDAD RECONOCE DIVERSOS FACTORES ETIOPATOGÉNICOS, INCLUYENDO NO SOLO LOS CLÁSICAMENTE CONSIDERADOS COMO SOBREALIMENTACIÓN O EL SEDENTARISMO

FIGURA 1. Factores implicados en la etiopatogenia de la obesidad y diabetes mellitus tipo 2.



Los enmarcados en color granate poseen especial influencia en promover la transición de obesidad a diabetes. En el centro se detalla el papel de la disfunción del tejido adiposo en generar resistencia insulínica y finalmente deficiencia insulínica e hiperglucemia. NAFLD: Enfermedad hepática grasa no alcohólica.

## LA EVALUACIÓN DEL PERÍMETRO DE CINTURA POSEE UN MAYOR VALOR PREDICTIVO QUE EL IMC EN LA ESTIMACIÓN DEL RIESGO DE COMPLICACIONES



» En el escenario más plausible, la imposibilidad del tejido adiposo subcutáneo para albergar la grasa corporal derivada de un balance calórico positivo, condicionado por anomalías en el control del balance energético, se sigue de disfunción adipocitaria, inflamación e infiltración adiposa disfuncional de hepatocitos, miocitos, miocardiocitos y células beta pancreáticas. Esta situación lleva al aumento de citoquinas pro-inflamatorias, pro-agregantes y de efecto proliferativo, así como de resistencia insulínica que explican la frecuente aparición de complicaciones como hipertensión, dislipemia, apnea del sueño, enfermedad cardiovascular o cáncer. El fracaso progresivo de la célula beta conduce a deficiencia insulínica y diabetes, conformándose la diabetes y añadiendo un elevado riesgo de desarrollo de complicaciones microvasculares y la potenciación de las macrovasculares con respecto a la obesidad.

El exceso de grasa corporal en personas con diabetes tipo 2 deteriora el control glucémico favoreciendo la aparición de complicaciones vasculares. De ahí que

el tratamiento de la frecuente obesidad asociada constituya una prioridad inexcusable. Es evidente la conveniencia de emplear fármacos antidiabéticos que ayuden a reducir el exceso de grasa corporal (agonistas de receptor de GLP-1, inhibidores de SGLT-2, metformina), en contraste con sulfonilureas o insulina. Las glitazonas muestran un perfil biológico peculiar ya que aumentan preferencialmente la grasa subcutánea pero no la del compartimento visceral, reducen la inflamación y aumentan la concentración de adiponectina y la insulinosensibilidad, generando un perfil metabólico favorable.

Progresar en la identificación de los mecanismos fisiopatológicos (6) ofrecerá en un futuro próximo nuevas dianas diagnósticas y terapéuticas.

### IMPORTANCIA DE LA INDIVIDUALIZACIÓN Y PRECOCIDAD DIAGNÓSTICA

Es conocido que el tiempo de evolución de la diabetes promueve la aparición de complicaciones. Por tanto, es esencial

llevar a cabo un diagnóstico precoz que implica reconocer el exceso de grasa corporal, aproximar la disfunción adipocitaria y del metabolismo hidrocarbonado y evidenciar la existencia de complicaciones si las hubiere de cara a instaurar un tratamiento de forma anticipada.

En lo que respecta al diagnóstico de obesidad, el cálculo del índice de masa corporal (IMC) es el método más usado por su facilidad de medición, si bien es poco preciso a título individual, por no estimar la masa grasa. La evaluación del perímetro de cintura posee un mayor valor predictivo que el IMC en la estimación del riesgo de complicaciones. La medición de la composición corporal mediante bioimpedancia, DEXA o pletismografía de desplazamiento de aire ofrece prevalencias más elevadas y reales de obesidad que la cifra de IMC, detectándose hasta un 80% de casos de obesidad entre las personas con datos antropométricos indicativos de sobrepeso (7).

Las nuevas tecnologías deben progresar para acercarse a la práctica clínica diaria la medida de la magnitud de diferentes compartimentos adiposos y su impacto sobre otros órganos, así como la detección de sarcopenia que proveerán al clínico con mayor precisión para individualizar y predecir el riesgo de desarrollar diabetes y otras complicaciones.

Diferenciar la obesidad metabólicamente sana no es sencillo, en parte, por la variabilidad de criterios en su caracterización y por ende de su prevalencia (7-50%) (8). No obstante, hasta 30-50% de estos pacientes evolucionan con el tiempo hacia obesidad complicada con posibilidad de desarrollo de diabetes. La evaluación de la resistencia insulínica y de la disfunción adipocitaria a través del cociente adiponectina/leptina (ALR) (9) son parámetros que ofrecen una nueva perspectiva sobre el riesgo de desarrollo de diabetes en personas con exceso de masa grasa. Así, el tratamiento de la obesidad mediante cirugía bariátrica aumenta la fracción ALR y se asocia a remisión de la diabetes o cuando menos a la mejoría del control de la diabetes.

Establecer un correcto diagnóstico de obesidad en personas diagnosticadas de diabetes es importante, pues la reducción del exceso de masa grasa contribuirá a mejorar el control glucémico y a disminuir los requerimientos de tratamientos anti-diabéticos.

Avanzar en la personalización diagnóstica de la obesidad mediante el empleo de técnicas de biología molecular y la protocolización de la valoración clínica mediante un abordaje holístico y la aplicación del Edmonton Obesity Staging System (EOSS) (10) optimizará la identificación, el riesgo de mortalidad y el tratamiento precoz de la diabetes.

### EL FUTURO EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABESIDAD

Al igual que la obesidad, la diabetes es una enfermedad crónica, progresiva y multifactorial que, hoy en día, requiere tratamiento de por vida.

El abordaje debe ser holístico considerando todos los factores que a título global e individual participan en la etiopatogenia en cada persona con diabetes (Figura 1) a fin de contar con las máximas garantías de éxito a medio y largo plazo. De ahí la trascendencia de una correcta evaluación diagnóstica.

Basar el tratamiento de la diabetes en la restricción calórica y la actividad física conduce a una mejoría parcial y transitoria que se sigue de recuperación del peso perdido y deterioro del control glucémico posterior. Actuar sobre el estrés mental, la crono-disrupción, la patología psiquiátrica asociada e incluso sobre el ambiente diabetesigénico que nos rodea, entre otros factores, es clave para reducir la prevalencia de diabetes y sus complicaciones. La personalización del abordaje nutricional a través de la Nutrigenómica facilitará el éxito a largo plazo. La intervención psicológica es fundamental en muchos casos, dada la relación bilateral entre ansiedad y depresión con diabetes (11). >>

**ESTABLECER UN CORRECTO DIAGNÓSTICO DE OBESIDAD EN PERSONAS DIAGNOSTICADAS DE DIABETES ES IMPORTANTE, PUES LA REDUCCIÓN DEL EXCESO DE MASA GRASA CONTRIBUIRÁ A MEJORAR EL CONTROL GLUCÉMICO Y A DISMINUIR LOS REQUERIMIENTOS DE TRATAMIENTOS ANTIDIABÉTICOS**

## LA FORMACIÓN EN DIABESIDAD JUNTO AL TRABAJO MULTIDISCIPLINAR, Y EL RECONOCIMIENTO POR PARTE DE PROFESIONALES SANITARIOS, PACIENTES, ADMINISTRADORES Y LA SOCIEDAD EN GENERAL, DE LA DIABESIDAD COMO ENFERMEDAD CRÓNICA QUE REQUIERE TRATAMIENTO PRECOZ Y CONTINUADO, SON ASPECTOS ESENCIALES PARA MEJORAR NUESTRO RENDIMIENTO TERAPÉUTICO EN ESTA DEVASTADORA ENFERMEDAD

» Al igual que sucede en la diabetes, el tratamiento farmacológico tiene un papel protagonista indiscutible en el abordaje de la diabetes. El tratamiento medicamentoso debe llevarse a cabo considerando tanto la obesidad como la diabetes. Tanto la administración de orlistat, como de naltrexona-bupropion y especialmente liraglutida 3 mg, han alcanzado reducciones medias de peso de 8% en pacientes con obesidad. De los tres, el fármaco con mejor perfil de efecto antihiper glucémico es liraglutida 3 mg en razón de su efecto incretínico, al tiempo que posee valores añadidos en el control de la presión arterial, dislipemia, inflamación y en su eficacia en pacientes con enfermedad psiquiátrica.

De los fármacos antidiabéticos, los agonistas del receptor de GLP-1 ocupan un lugar preferencial por su efecto reductor de peso, la ausencia de hipoglucemias y el valor añadido comentado. En este terreno semaglutida 1 mg y semaglutida oral ostentan una magnífica posición acompañados de dulaglutida y exenatida semanal. Lixisenatida requiere inyección diaria dificultando la adherencia respecto a las formulaciones semanales. Los inhibidores de SGLT-2 también potencian la reducción ponderal y el control glucémico. Ambas familias exhiben importantísimos efectos complementarios de protección renal y cardiovascular que aconsejan en determinadas condiciones clínicas su uso

en combinación (12), así como asociados a otros fármacos antidiabéticos incluyendo insulina.

La experiencia con el uso de agonistas de GLP-1 e inhibidores de SGLT-2 en diabetes tipo 1 es limitada, aunque la progresión de la obesidad obligará a estudiar los efectos sobre la reducción ponderal, sensibilidad y requerimientos de insulina de una forma más dirigida.

El futuro próximo contempla la aparición de formulaciones con dosis más elevadas de semaglutida y dulaglutida con efectos superiores sobre el exceso de peso y el control metabólico, así como el desembarco de co-agonistas GLP-1-GIP y GLP-1-glicagón, y triagonistas GLP-1-GIP-glicagón (13), producto de la ingeniería bioquímica, que permitirán individualizar el tratamiento dependiendo del perfil etiopatogénico de cada paciente basado en un diagnóstico clínico, bioquímico y molecular.

Otros análogos de oxintomodulina, péptido YY o GDF-15 probablemente tomarán protagonismo. No obstante, dada la complejidad de los mecanismos reguladores del balance energético y del control glucémico, las combinaciones farmacológicas permitirán espectros más amplios de acción con mejor eficacia y tolerancia.

Las nuevas insulinas ultrarrápidas que ya han llegado al mercado, los análogos de acción prolongada y los de periodicidad semanal, que posiblemente llegarán en breve, facilitarán el control en situaciones de deficiencia insulínica que requieren tratamiento sustitutivo. En estas situaciones son necesarios estudios acerca de la utilidad de la monitorización continua de glucosa que posibilitará contar con parámetros de control y ajuste adicionales a los clásicamente empleados en colectivos seleccionados de pacientes con diabetes tipo 2 (14).

La cirugía bariátrica/metabólica juega un papel importante por su marcada eficacia y capacidad de inducir remisión de la diabetes y excelentes reducciones pon-

derales por el momento superiores al tratamiento farmacológico (15), el cual debe combinarse con la cirugía en casos de recuperación ponderal postquirúrgica. Los resultados en diabetes tipo 1 asociada a obesidad son en general más pobres en términos de control glucémico, pero aportan ventajas derivadas de la reducción ponderal.

La optimización del tratamiento de las complicaciones de la diabetes es esencial para atenuar al máximo el riesgo cardiovascular.

La medicina de precisión debe ocupar su lugar en la prevención, diagnóstico y tratamiento de la diabetes, combinando acciones generales sobre el ambiente obesogénico, factores socio-económicos, disruptores, entre otros, con la individualización del abordaje nutricional, actividad física, tratamiento farmacológico y quirúrgico (16). Las técnicas de biología molecu-

lar pueden optimizar las indicaciones terapéuticas desde el tratamiento nutricional al farmacológico o quirúrgico y así, formar parte esencial del futuro del tratamiento de la obesidad. Sin embargo, a corto plazo la individualización terapéutica se basará en mejorar la adherencia y persistencia de los diferentes tratamientos y hacer uso de técnicas aplicables a la práctica clínica, profundizar en el diagnóstico precoz y decidir cuál es el mejor programa terapéutico en un momento dado de acuerdo con las directrices internacionales (10,12).

La formación en diabetes junto al trabajo multidisciplinar, y el reconocimiento por parte de profesionales sanitarios, pacientes, administradores y la sociedad en general, de la diabetes como enfermedad crónica que requiere tratamiento precoz y continuado, son aspectos esenciales para mejorar nuestro rendimiento terapéutico en esta devastadora enfermedad. **D**

## BIBLIOGRAFÍA

1. Haslam D. Diabetes - a historical perspective: Part 1. *Diabetes in Practice* 2012; 1:141-5.
2. Wells JCK. The diabetes epidemic in the light of evolution: insights from the capacity-load model. *Diabetologia* 2019; 62:1740-50.
3. Tanamas SK, Reddy SP, Chambers MA, Clarck EJ, Dunnigan DL, Hanson RL et al. Effect of severe obesity in childhood and adolescence on risk of type 2 diabetes in youth and early adulthood in an American Indian population. *Pediatr Diabetes* 2018; 19:622-9.
4. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ. Obesity in type 1 diabetes: pathophysiology, clinical impact and mechanisms. *Endocr Rev* 2018; 39:629-63.
5. Ng ACT, Delgado V, Borlaug BA, Bax JJ. Diabetes: the combined burden of obesity and diabetes on heart disease and the role of imaging. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18:291-304.
6. Kahn CR, Wang G, Lee KY. Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *J Clin Invest* 2019; 129:3990-4000.
7. Gómez-Ambrosi J, Silva C, Galofre JC, Escalada J, Santos S, Millán D et al. Body mass index classification misses subjects with increased cardiometabolic risk factors related to elevated adiposity. *Int J Obes* 2012; 36:286-94.
8. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest* 2019; 129:3978-89.
9. Frühbeck G, Catalan V, Rodriguez A, Ramirez B, Becerril S, Salvador J et al. Adiponectin-leptin ratio is a functional biomarker of adipose tissue inflammation. *Nutrients* 2019; 11:454.
10. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020; 192:E875-91.
11. Salvador J, Gutiérrez G, Llaverro M, Gargallo J, Escalada J, López J. Endocrine disorders and psychiatric manifestations. En: Portincasa P, Frühbeck G, Nathoe HM (eds). *Endocrinology and systemic diseases*. Springer Nature Switzerland AG 2021: 311-46.
12. Pharmacological approaches to glycemic treatment: Standards of Medical care in Diabetes 2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl 1): S111-S124.
13. Brandt SJ, Müller TD, DiMarchi RD, Tschöp MH, Stemmer K. Peptide-based multiagonists: a new paradigm in metabolic pharmacology. *J Intern Med* 2018; 284:581-602.
14. Martínez M, Santamarina J, Pavesi A, Musso C, Umpierrez GE. Glycemic variability and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diab Res Care* 2021; 9:e002032.
15. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes - 5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017; 376:641-51.
16. Chung WK, Erion K, Florez JC, Hattersley AT, Hivert MF, Lee CG et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43:1617-35.