El variable mundo del metabolismo hidrocarbonado. ¿Es posible la remisión de la diabetes mellitus tipo 2?

Dr. Manuel Antonio Ruiz Quintero
Médico de Atención Primaria. Centro de Salud de Agost (Alicante). Miembro de la Fundación redGDPS

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 (DM2), generalmente percibida como progresiva e incurable, afecta a casi el 14 % de la población mayor de 18 años de nuestro país, y la tasa de cualquier alteración del metabolismo hidrocarbonado es > 30 %; todo ello asociado a unas tasas de obesidad (índice de masa corporal > 30 kg/m^2) del 28,21 % y de sedentarismo del 50,31 %, con un 20,82 % de síndrome metabólico[1]. El promedio de los costes médicos para las personas con diabetes mellitus (DM) son dos a tres veces mayores que el de personas sin DM, emparejadas por edad y sexo[2]. Muchos de estos pacientes desarrollan complicaciones microvasculares y macrovasculares, y su expectativa de vida es hasta seis años más corta que la de la población general[3].

La mayoría de estos pacientes se manejan completamente en Atención Primaria (AP); de hecho, la DM es uno de los motivos principales de nuestra práctica clínica. Asimismo, la AP está presente desde el momento de inicio, tanto de diagnóstico de DM2 como de la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, lo que Zimmer acuñó como prediabetes, donde nuestro interés debe ser conseguir la normoglucemia, haciendo honor al clásico aforismo hipocrático: «κάλλιον το προλαμβάνειν ήτο θεραπεύειν» (Hipócrates, c. 460 a. C.-c. 370 a. C.)[4], es decir, la prevención es mejor que el tratamiento.

Mi paciente, José Antonio, hace unos seis años, tras comunicarle que tenía una DM2, se levantó airado de la silla y mirándome a los ojos me dijo: «¡Usted se equivoca, yo no tengo diabetes, por mucho que digan los análisis y la *«glicada»* esa, se lo voy a demostrar!…»

Seis meses después apareció de nuevo en consulta. Había perdido 14 kg de peso y 8 cm de perímetro de cintura y me desafió a repetir los análisis. Estos fueron completamente normales, con una hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 5,4 %, tras lo cual me exigía que le quitara el diagnóstico de DM2 de su historial. Llegamos al acuerdo de mantenerlo y realizar seguimiento anual. A día de hoy se ha considerado remisión completa y se ha dado el alta en su historial informático, manteniendo, eso sí, su seguimiento anual. Esto me llevó a la reflexión de si la remisión de la DM entra dentro del «objetivo de tratamiento».

CONCEPTO Y CRITERIOS PARA LA REMISIÓN DE LA DIABETES

No hay consenso sobre los criterios para la remisión de la DM.

Los criterios publicados y, por lo tanto, las tasas de remisión informadas varían, pero todos requieren estar por debajo de los criterios diagnósticos de DM de la Organización Mundial de la Salud/American Diabetes Association (ADA) (tabla 1).

Publicaciones más recientes, incluido el gran ensayo Look AHEAD de intervenciones de estilo de vida[5], adoptan los valores del grupo de consenso ADA, que definió los resultados de las pruebas por debajo del umbral de diagnóstico para DM como remisión parcial y por debajo de los niveles de prediabetes como remisión completa.

¿QUÉ PACIENTES PUEDEN SER CANDIDATOS A LA REMISIÓN DE LA DIABETES?

En los pacientes sin diagnóstico de DM, pero con alteraciones del metabolismo de la glucosa (como demostraron los estudios Diabetes Prevention Study [DPS][6] y, posteriormente, Diabetes Prevention Program [DPP][7]), el efecto de la intervención llegó hasta una reducción del 58 % de casos, alcanzando la normoglucemia, con cambios en el estilo de vida, sin fármacos.

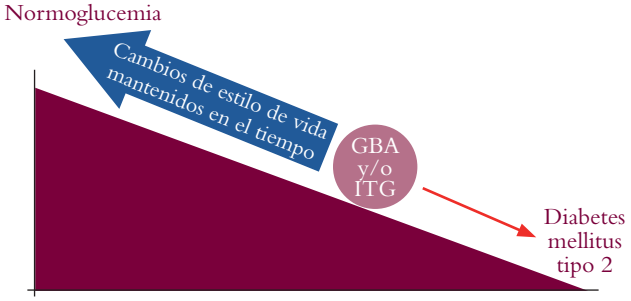
Pero esto se consigue con esfuerzo en los cambios de estilo de vida, y las acciones han de mantenerse en el tiempo, pues la pendiente (el grado de inclinación de la pendiente es individual para cada paciente), la tendencia natural, asociada al tiempo evolutivo, es la progresión a DM2 al avanzar en edad (figura 1).

Tabla 1. Criterios publicados y propuestos para el concepto «remisión de la diabetes»

Criterios de remisión		Confirmación
ADA, grupo de consenso[8]	*Remisión parcial* (ya no tiene diabetes). Cumplir ambas: HbA_{1c} < 6,5 % (< 48 mmol/mol) y glucosa en sangre en ayunas < 100-125 mgl/dl (5,6-6,9 mmol/l), sin fármacos antidiabéticos (no se especifica el tiempo)	Se mantiene durante 1 año
	Remisión completa (ya no tiene prediabetes). Cumplir ambas: HbA_{1c} < 6 % (< 42 mmol/mol) y glucosa en sangre en ayunas < 100 mg/dl (5,6 mmol/l), sin fármacos antidiabéticos (tiempo no especificado)	Se mantiene durante 1 año
Buchwald et al.[9] (revisión sistemática después de la cirugía bariátrica)	HbA_{1c} < 6 % (42 mmol/mol) o glucosa en sangre en ayunas < 100 mg/dl (5,6 mmol/l) sin fármacos antidiabéticos (tiempo no especificado)	**Ninguna**
McCombie et al.[3] (propuesta de estos autores en la práctica diaria)	Diagnóstico previo de DM2 según los criterios de la OMS. HbA_{1c} < 6,5 % (< 48 mmol/mol) o glucosa en sangre en ayunas < 126 mg/dl (< 7 mmol/l) y glucosa posprandial a las 2 horas < 200 mg/dl (11 mmol/l) después de al menos 2 meses sin fármacos antidiabéticos	Dos resultados analíticos con valores no diabéticos, separados al menos por 2 meses y luego revisados anualmente

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada; OMS: Organización Mundial de la Salud.

Figura 1. Evolución-tendencia de los metabolismos alterados de la glucosa con el paso del tiempo



GBA: glucemia basal alterada; ITG: intolerancia a la glucosa (medida por sobrecarga oral de glucosa).
Fuente: Manuel Ruiz Quintero.

En el caso de la DM ya diagnosticada, en los últimos años y respecto al concepto de remisión, que se inició con los resultados de la cirugía bariátrica (en especial tras los análisis de resultados a largo plazo de esta), múltiples ensayos controlados aleatorios han demostrado que los procedimientos quirúrgicos bariátricos dan como resultado mejoras significativas y sostenidas en la glucemia en personas con DM2 preexistente y pueden prevenir la DM en aquellos en riesgo[10].

El metanálisis de Anderson et al.[11] mostró que el 60-90 % de la DM2 parece estar relacionada con la obesidad, la cual provoca una inflamación de bajo grado y promueve la resistencia a la insulina, principalmente a través de la acción de leptina, resistina y otras citocinas, como la interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral α. Además, en la DM2 se asocia un defecto modesto en la función mitocondrial muscular que también interviene en la fisiopatología de la resistencia a la insulina[12].

También se conoce que una disminución de peso de alrededor del 7 % durante un período de seis meses a través de la reducción calórica y el aumento de la actividad física mejora la sensibilidad a la insulina, la función endotelial y varios marcadores de la inflamación y la coagulación en pacientes obesos con y sin DM[13].

En 2015 Mottalib et al.[14], del Joslin Center en Boston, demostraron que se puede lograr y mantener una mejora importante en el control de la glucemia durante un año después de la intervención intensiva, no quirúrgica, trabajando en el estilo de vida en práctica clínica del mundo real. Obtuvieron una remisión parcial en el 2,3 % y remisión completa en otro 2,3 % de los pacientes (un 4,6 % en total).

Es más probable que la remisión ocurra en pacientes con menor duración de DM (siempre menos de cinco años), con menos de dos fármacos antihiperglucémicos orales y con HbA_{1c} < 8 % al inicio de la intervención. Estos resultados pueden indicar que un subconjunto de pacientes obesos con DM2, especialmente en pacientes de reciente comienzo o de corta evolución, son apropiados para una intervención intensiva en el estilo de vida, teniendo como objetivo inducir la remisión de la DM y evitar el uso de fármacos antihiperglucémicos.

Los estudios de pérdida de peso quirúrgico también habían demostrado que los pacientes con una corta duración de la DM son más propensos a lograr la remisión de la DM después de la cirugía[15]. El estudio Look AHEAD también demostró que la remisión parcial o completa de la DM2 tras una intervención intensiva en el estilo de vida es posible. Así, una reducción media del peso corporal de alrededor del 9 %, después de un año en el grupo de intervención de estilo de vida intensivo, se asoció con una remisión completa o parcial del 11,5 % (intervalo de confianza del 95 % [IC]: 10,1-12,8 %), pero al cuarto año de seguimiento esta bajó al 7,3 %

(IC del 95 %: 6,2-9,4 %)[7]. Pero la remisión completa fue rara (solo del 1,3 %)[16], tal vez porque la media de años de duración de la DM de la muestra del estudio era de más de cinco años.

En pacientes con una corta duración de la DM puede haber una reserva significativa de células β mayor de lo que originalmente se pensaba; así, la hipótesis generada a raíz del UKPDS de que en el momento del diagnóstico existía ya una pérdida de al menos el 50 % de la reserva pancreática, afirmada en el estudio, que no se había diseñado originalmente para evaluar la función de las células β[17], ha sido cuestionada por Ni et al.[18] en pacientes obesos con DM2 (aunque confirmaron su existencia en pacientes delgados), ya que la principal patogénesis de la DM2 en pacientes obesos se relaciona predominantemente con una reducción significativa en la acción de la insulina debido a la resistencia a la insulina. Varios estudios mostraron que la función de las células β se restablece parcial o totalmente después de mejorar la sensibilidad a la insulina[19]. Por ello es posible que la reserva pancreática en los pacientes obesos de reciente diagnóstico sea mayor de la (en principio) supuesta.

También está demostrado que una reducción del peso del 7 % mejora la sensibilidad a la insulina en un 57 %, según lo calculado a través de los mismos modelos matemáticos[20].

La imposibilidad de realizar biopsias pancreáticas a personas que viven con DM2 limita nuestro conocimiento sobre el volumen y la función real de las células β en seres humanos vivos. Aunque se han desarrollado varios métodos indirectos a lo largo de los años, todos tienen limitaciones importantes[21].

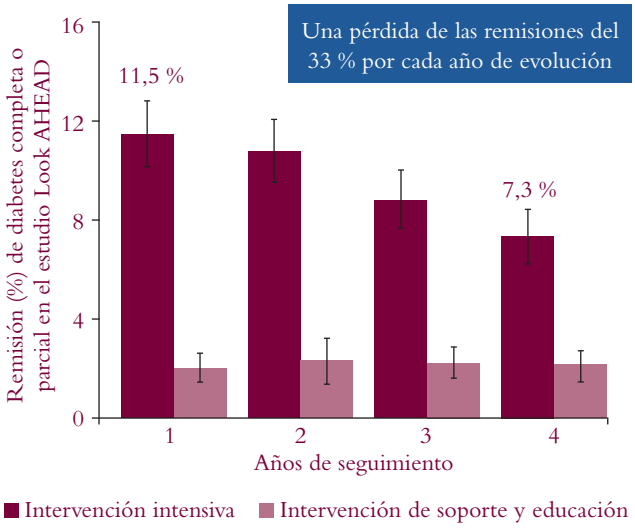
ESTUDIOS RECIENTES

El estudio Look AHEAD es quizás el ensayo aleatorizado controlado más grande de una intervención intensiva en el estilo de vida entre adultos con DM2 hasta la fecha[7]. El ensayo estudió a casi 5000 personas con sobrepeso u obesas con DM2 durante 9,5 años, al ser detenido prematuramente (previsto para 13,5 años). Intervenciones de estilo de vida con el 7 % de pérdida de peso y 175 minutos de actividad física por semana redujeron significativamente la HbA_{1c}, la presión sanguínea y los triglicéridos, así como la necesidad de medicamentos en comparación con intervenciones de soporte y educación. También se observaron beneficios con respecto a las complicaciones de la DM, vida sexual, función psicológica y calidad de vida general. Aunque este estudio estaba diseñado principalmente para examinar el efecto de la pérdida de peso sobre la incidencia de enfermedades cardiovasculares, también fue una oportunidad para examinar el efecto sobre el control y la remisión de la DM2.

En el Look AHEAD la pérdida de peso media fue de 8,6 kg, lo que significó remisiones de la DM2 del 11,5 % al año y del 7,3 % a los cuatro años.

En la figura 2 se aprecia que las remisiones fueron discretas y que se perdía el efecto con el paso de los años.

Figura 2. Evolución de las remisiones con el paso del tiempo



Recientemente, se han aportado unos sorprendentes resultados de un ensayo abierto, aleatorizado por grupos: el Diabetes Remission Clinical Trial Study (estudio DiRECT)[22]. Su objetivo era evaluar si el manejo intensivo del peso dentro de la AP lograría la remisión de la DM2.

Se llevó a cabo en 49 centros de AP en Escocia y en la región de Tyneside (en Inglaterra), con individuos de entre 20 y 65 años a los que se les había diagnosticado DM2, con menos de seis años de evolución (149 en el grupo de intervención y 149 en el grupo control) y un índice de masa corporal de 27-45 kg/m². El peso medio de la cohorte fue de alrededor de 100 kg (índice de masa corporal en torno a 35 kg/m²). La duración media de la DM fue de tres años y los individuos no recibían insulina.

En la intervención tras la retirada de fármacos antidiabéticos y antihipertensivos, se ofreció el reemplazo total de alimentos con suplementos dietéticos nutricionalmente equilibrados (aproximadamente 800 kcal por día) a pacientes con DM2 por un período de 12 semanas. Esto fue seguido por una fase de reintroducción de alimentos de cuatro semanas y otra fase de mantenimiento de peso de hasta dos años, utilizando programas de dieta y ejercicio para tratar de prevenir la recuperación de peso. 12 meses de seguimiento muestran resultados notables: el 24 % del grupo de intervención

perdió 15 kg o más y el 50 % perdió 10 kg o más. La pérdida de peso promedio fue de 10 kg en la intervención y de 1 kg en el control. Del grupo de intervención, el 46 % tuvo remisión de su DM, HbA_{1c} < 6,5 % (< 48 mmol/mol), después de al menos dos meses de ausencia de todos los fármacos antidiabéticos, desde el inicio hasta los 12 meses, en comparación con el 4 % del grupo de control. La remisión estuvo estrechamente asociada con el grado de pérdida de peso y ocurrió en 31 de los 36 pacientes (86 %), que perdieron 15 kg o más, en un 73 % de aquellos que redujeron su peso en 10 kg.

La participación en el estudio fue alta, y 128 (86 %) participantes en el grupo de intervención y 147 (99 %) participantes en el grupo control completaron los 12 meses de evaluación.

Se informó de nueve eventos adversos en siete participantes (dos en un mismo paciente, cólico biliar y dolor abdominal) en el grupo de intervención y dos en el grupo de control. La calidad de vida mejoró en el grupo de intervención de forma significativa (medida por el EuroQol 5-D).

Lo importante de este estudio es que se demuestra que se pueden implementar programas con restricción calórica y pérdida de peso con resultados de remisión en la DM2 desde la AP, o sea, desde nuestras consultas.

Las posibles explicaciones fisiopatológicas a estos excelentes resultados se desarrollan en una reciente publicación[23], donde se atribuye a la pérdida de grasa peripancreática y hepática la recuperación de la función de la célula β.

La remisión de la DM (parcial o completa) es claramente alcanzable para algunos pacientes, pero actualmente se logra raramente. Se necesita una mayor concienciación, documentación y vigilancia de las remisiones a fin de mejorar los resultados de salud y reducir los costes de la atención médica.

La terapia de nutrición para las personas con DM2 debe fomentar un patrón de alimentación saludable, una ingesta de energía reducida, actividad física regular, educación y apoyo como estrategias principales de tratamiento.

Además, durante las últimas décadas, el interés de los científicos en nutrición ha cambiado, desde nutrientes aislados hasta patrones de dieta.

La dieta mediterránea (con un alto consumo de vegetales, legumbres y aceite de oliva, consumo moderado de pescado, productos lácteos, aves de corral y bajo consumo de carne roja o procesada) resultó ser la causa no solo de la pérdida de peso, sino también de beneficios cardiometabólicos para pacientes con DM2.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. Diabetologia 2012;55:88-93.
2. Diabetes UK. Cost of diabetes report. 2014. Disponible en: https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/2017-11/diabetes%20uk%20cost%20of%20diabetes%20report.pdf.
3. McCombie L, Leslie W, Taylor R, Kennon B, Sattar N, Lean MEJ. Beating type 2 diabetes into remission. BMJ 2017;358:j4030.
4. Paschou SA, Anagnostis P, Goulis DG. Weight loss for the prevention and treatment of type 2 diabetes. Maturitas 2018;108:A1-A2.
5. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, Clark JM, Delahanty LM, Bantle J, et al.; Look AHEAD Research Group. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. JAMA 2012;358:2489-96.
6. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001;344:1343-50.
7. Diabetes Prevention Research Group. Reduction in the evidence of type 2 diabetes with life-style intervention or metformin. N Engl J Med 2002;346:393-403.
8. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. How do we define cure of diabetes? Diabetes Care 2009;32:2133-5.
9. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, et al. Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. Am J Med 2009;122:248-56.e5.
10. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, Ahlin S, Andersson-Assarsson J, Anveden Å, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. JAMA 2014;311:2297-304.
11. Anderson JW, Kendall CWC, Jenkins DJA. Importance of weight management in type 2 diabetes: review with meta-analysis of clinical studies. J Am Coll Nutr 2003;22:331-9.
12. Taylor R. Insulin resistance and type 2 diabetes. Diabetes 2012;61:778-9.
13. Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, Porter S, Ovalle K, et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. Diabetes Care 2003;26:2119-25.

14. Mottalib A, Sakr M, Shehabeldin M, Hamdy O. Diabetes remission after nonsurgical intensive lifestyle intervention in obese patients with type 2 diabetes. J Diabetes Res 2015;2015:468704.
15. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, Guidone C, Iaconelli A, Leccesi L, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med 2012;366:1577-85.
16. Kyithar MP, Dinneen SF. ACP journal club: an intensive lifestyle intervention increased remission from type 2 diabetes in overweight adults. Ann Intern Med 2013;158:JC4.
17. UK prospective study of therapies of maturity-onset diabetes. I. Effect of diet, sulphonylurea, insulin or biguanide therapy on fasting plasma glucose and body weight over one year. Diabetologia 1983;24:404-11.
18. Ni TC, Ader M, Bergman RN. Reassessment of glucose effectiveness and insulin sensitivity from minimal model analysis: a theoretical evaluation of the single-compartment glucose distribution assumption. Diabetes 1997;46:1813-21.
19. Xiang AH, Peters RK, Kjos SL, Goico J, Ochoa C, Marroquin A, et al. Pharmacological treatment of insulin resistance at two different stages in the evolution of type 2 diabetes: impact on glucose tolerance and β-cell function. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:2846-51.
20. Monzillo LU, Hamdy O, Horton ES, Ledbury S, Mullooly C, Jarema C, et al. Effect of lifestyle modification on adipokine levels in obese subjects with insulin resistance. Obes Res 2003;11:1048-54.
21. Cernea S, Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. Biochem Med (Zagreb) 2013;23:266-80.
22. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. Lancet 2017;391:541-51.
23. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Aribisala BS, et al. Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery. Cell Metab 2018. [Epub ahead of print.]