



Francisco Javier Escalada San Martín

Director. Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universidad de Navarra.



Reversibilidad de la diabetes tipo 2, su expresión en el páncreas

La naturaleza de por vida de la diabetes (tipo 1 y tipo 2) siempre ha parecido evidente. En la diabetes mellitus tipo 2 (DM2), los estudios de observación suelen documentar un empeoramiento gradual del control glucémico con la necesidad de un número creciente de medicamentos antidiabéticos. Diez años después del diagnóstico, hasta el 50% de las personas con DM2 requieren insulina para alcanzar el control adecuado de la glucemia.¹ Por eso, es habitual que se informe a las personas recién diagnosticadas de DM2 que tienen una enfermedad para toda la vida.

Sin embargo, tenemos datos suficientes para pensar que este axioma puede no ser tan acertado y que podamos vencer ese aparentemente inexorable destino y revertir la DM2, consiguiendo la normalización del control glucémico, eso sí, en determinadas circunstancias.

Vamos a ver cuáles son esos datos que invitan al optimismo, pero antes conviene conocer algunos aspectos de la fisiopatología de la DM2.

FISIOPATOLOGÍA DE LA DM2

La fisiopatología de la DM2 se considera que tiene dos componentes distintos: resistencia a la insulina (es decir, los tejidos pierden su capacidad para responder normalmente a la insulina, lo que lleva a un exceso circulante de insulina o hiperinsulinemia) y un defecto en la producción de insulina por parte de las células β . La resistencia muscular a la insulina

es la primera alteración detectable que indica un mayor riesgo de desarrollar DM2.² El foco predominante de investigación en el tratamiento de la DM2 ha sido, por tanto, identificar mejores formas de mejorar la resistencia muscular a la insulina con medicamentos (p. ej., glitazonas) o con dieta y ejercicio. La disfunción de las células β , sin embargo, ha demostrado ser menos susceptible de tratamiento. Los estudios histológicos sugieren una disminución de aproximadamente el 50% en el número de células β en la DM2 y una pérdida continua de células β , posiblemente debido a la apoptosis (muerte celular programada).³ Sobre la base de dicha evidencia, ha sido ampliamente aceptado que la muerte/apoptosis de las células β juegan un papel importante en el inicio y la progresión de la DM2.

El papel del hígado

En las personas con DM2, el contenido de grasa hepática suele ser alto, con la consiguiente resistencia a la acción de la insulina. Aunque las concentraciones de insulina plasmática en ayunas aumentan, estos niveles son incapaces de modular la producción de glucosa en el hígado de manera adecuada y los niveles circulantes pueden elevarse hasta el rango diabético.

La cirugía bariátrica ha demostrado ser una eficaz herramienta terapéutica, no solo para conseguir una importante pérdida de peso en las personas sometidas a esta técnica, sino para conseguir la reversibilidad de la DM2 en un importante

porcentaje de personas que presentaban esta enfermedad previamente a la cirugía.⁴ Hasta hace no mucho tiempo, se asumía que esta reversibilidad se debía a cambios en los niveles circulantes de la hormona *glucagon-like peptide-1* (GLP-1); sin embargo, a raíz de los estudios del grupo del Profesor Taylor, hoy sabemos que una parte importante de esa reversibilidad se debe a la reducción de la grasa hepática, que lleva a la normalización de la sensibilidad a la insulina.⁵

El papel del páncreas

El exceso de calorías, a largo plazo, iniciaría una acumulación de grasa hepática que conlleva una mayor producción hepática de triglicéridos VLDL y subsecuente salida excesiva a la sangre de los mismos. Esto contribuye a la acumulación de grasa ectópica, es decir, en lugares no habituales de almacenamiento de grasa, entre los que se encuentra el páncreas. En esta localización, su acúmulo conduce a alteraciones de la función de las células β y finalmente a la pérdida de control glucémico y a la aparición de la DM2. Los datos sugieren que hay una pequeña, pero metabólicamente significativa reserva de exceso de triglicéridos dentro de las células endocrinas y exocrinas del páncreas en personas con DM2.¹

LOS ESTUDIOS QUE HAN DEMOSTRADO LA REVERSIBILIDAD DE LA DM2

El equipo del Profesor Taylor ha elaborado la teoría de los ciclos gemelos (twin-cycle hypothesis) en la que un ba-

lance energético positivo “crónico” sería el responsable del acúmulo de grasa a nivel hepático y posteriormente a nivel pancreático, explicando la resistencia a la insulina y la alteración de la función de las células β pancreáticas.¹ Por tanto, la instauración de una restricción calórica aguda en una persona con DM2 debería de revertir la situación.

El primero de los estudios fue el *Counterpoint study*,⁵ en el que la instauración de un plan de alimentación de 600 kcal/día durante 8 semanas dio lugar a una pérdida de 15,3 kg de peso en un grupo de 11 personas con DM2. La glucosa plasmática en ayunas se normalizó a los 7 días del inicio del balance calórico negativo, así como los niveles de grasa hepática y la sensibilidad hepática a la insulina, volviendo en 7 días a los niveles vistos en pacientes control sin diabetes. Asimismo, el contenido de grasa del páncreas disminuyó y la primera fase de respuesta de la insulina aumentó gradualmente hasta normalizarse en la semana 8, aspecto este último que no se creía posible en personas con DM2.

Posteriormente, se puso en marcha el *Counterbalance study*⁶ un estudio diseñado para demostrar la durabilidad de la reversión de la DM2. En este caso, tras una fase de pérdida rápida de peso (con dieta líquida), se pasó a una fase de reintroducción progresiva de alimentos durante 2 semanas, con un seguimiento posterior de 6 meses. Se consiguió una pérdida estable de 14 kg de peso y una “curación” de la DM2 (HbA1c < 6,5% en

2 ocasiones separadas por al menos 2 meses, sin tratamiento antidiabético) en el 60% de los pacientes con un tiempo de evolución de < 4 años desde el diagnóstico de diabetes y en el 21% entre aquellos con duración > 8 años.

Estos hallazgos fueron confirmados en el estudio DIRECT,^{8,9} realizado en un entorno de atención primaria, con un número mayor de pacientes (n=149) con DM2 con un tiempo de evolución de hasta 6 años. En el grupo de intervención, se consiguió una pérdida de 10 kg a los 12 meses de seguimiento, con un porcentaje de remisión de diabetes del 46% a los 12 meses y del 36% a los 24 meses. Tanto en el estudio *Counterbalance* como en el DIRECT, las personas que consiguieron revertir su diabetes tras la pérdida de peso, se mantuvieron libres de diabetes si evitaban recuperar el peso perdido. En el estudio *Counterbalance*, la pérdida de peso se asoció a una caída de la grasa hepática hasta el 2% en aquellos que revirtieron su diabetes (% al inicio del estudio, 12,8%), mientras que el estudio DIRECT cayó a un 3% entre los respondedores (media inicial 16%). A nivel pancreático, se observó un cambio similar.

Un aspecto muy importante a la hora de pensar en conseguir la reversibilidad de la diabetes es el tiempo de evolución. El estudio *Counterbalance* incluyó pacientes con un tiempo de evolución desde 6 meses hasta 23 años, y se observó que ningún paciente con una evolución mayor de 11 años consiguió la normaliza-

ción de la glucemia basal a los 6 meses del estudio. La explicación parece estar en la desdiferenciación de las células β pancreáticas a partir de un determinado tiempo de evolución, que hace que ese proceso sea ya irreversible.¹⁰

De cualquier forma, siguen existiendo muchas preguntas sin respuesta, como la diferente susceptibilidad individual (¿genética?) de la desdiferenciación celular β al acúmulo de grasa, el por qué de la aparición de DM2 en personas con índice de masa corporal (IMC) < 25 kg/m² (¿son otro tipo de diabetes?, ¿el IMC es un mal marcador de grasa ectópica?) o la falta de respuesta de un porcentaje apreciable de personas con DM2 a pérdidas ponderales importantes, tales como > 15 kg en el estudio DIRECT o > 25 kg tras cirugía bariátrica (¿duración de diabetes y desdiferenciación celular beta?). Es evidente que se necesita profundizar en la investigación de este interesantísimo campo de la diabetes.

Aún así, a modo de resumen, podemos decir que en los primeros años después de la aparición de la diabetes, la eliminación del exceso de grasa en el hígado y páncreas a través de una pérdida de peso intensiva pero alcanzable, puede en muchos casos conducir a la normalización de la producción de glucosa hepática y posiblemente a la rediferenciación de las células β pancreáticas, productoras de insulina, por lo que la diabetes puede ser revertida en esas circunstancias. ¡Habrà que intentarlo! **D**

BIBLIOGRAFÍA:

1. Taylor R, Al-Mrabeh A, Sattar N. Understanding the mechanisms of reversal of type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7: 726–36.
2. Petersen KF, Dufour S, Savage DB, et al. The role of skeletal muscle insulin resistance in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104: 12587–94.
3. Rahier J, Guiot Y, Goebbels RM, Sempoux C, Henquin JC. mPancreatic β -cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2008; 10 (suppl 4): 32–42.
4. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg* 1995; 222: 339–50.

5. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011; 54: 2506–14.
6. Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al. Very low-calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: pathophysiological changes in responders and nonresponders. *Diabetes Care* 2016; 39: 158–65.
7. Association of Clinical British Diabetologists and Primary Care Diabetes Society Position Statement. Remission of type 2 diabetes. <https://abcd.care/sites/abcd.care/files/resources/ABCD-and-PCDSfinal-statement-3March2019.pdf>

(accessed April 20, 2019).

8. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, 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.
9. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 344–55.
10. Talchai C, Xuan S, Lin HV, Sussel L, Accili D. Pancreatic β cell dedifferentiation as a mechanism of diabetic β cell failure. *Cell* 2012; 150: 1223–34.