

## **Conferencias y Simposios**

### **SIMPOSIO 8: Tratamiento nutricional de la diabetes: nuevos horizontes**

Coordinador: Dr. Carlos González Infantino

#### **Nutrición en diabetes mellitus tipo 2**

Dra. Estrella Menéndez

Médica especialista en Diabetes, Servicio de Nutrición y Diabetes, Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas "Norberto Quirno" (CEMIC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

*Recomendaciones nutricionales ADA. Position Statement 2019:*

a. La reducción de la ingesta total de H de C demostró la mayor evidencia en reducir los niveles glucémicos.

b. Las personas con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) o en riesgo deberán reemplazar las bebidas ricas en azúcar, incluidos los jugos de frutas naturales, por bebidas con edulcorantes durante un tiempo, tratando de lograr consumir agua tanto como sea posible para controlar glucemia y peso, y reducir enfermedad cardiovascular e hígado graso.

c. Una ingesta alta en AGM y AGP (patrón Mediterráneo) mejora el metabolismo glucídico y disminuye el riesgo cardiovascular en personas con DM2.

d. El consumo de nueces, semillas y pescados grasos reduce el riesgo cardiovascular.

e. Pequeños estudios demostraron que pacientes con DM2 y obesidad con restricción energética extrema con dietas de MBVE pudieron reducir la HbA1c a <6,5% y la glucemia en ayunas a <126 mg/dl en ausencia de terapéutica farmacológica

El consenso ADA y EASD (2018) sugirió que la Nutrición debe considerarse en calidad (patrones alimentarios) y cantidad (restricción calórica crónica) que puede ser diaria o intermitente, y que para esto se requiere motivación, instrucción, cambios de conductas para siempre; también menciona los programas de sustitución de comida como un método de descenso que luego facilita la instrucción posteriormente.

#### **Prioridad 1: ¿tratar la obesidad puede llevar a la remisión de la diabetes?**

Además de la cirugía bariátrica, que demostró lograr la remisión de la DM2 en un número importante de personas con obesidad, el Prof. Taylor en 2008 planteó la hipótesis de los ciclos gemelos, que en personas sedentarias con resistencia a la insulina a nivel muscular, la sobreingesta produce depósito de grasa en hígado (ciclo 1), llevando a hiperglucemia en ayuno y aumento de triglicéridos, con aumento de la grasa ectópica en páncreas disminuyendo el primer pico de secreción de insulina y provocando hiperglucemia post ingesta (ciclo 2). Su hipótesis de trabajo fue que el descenso de la grasa ectópica en hígado y páncreas con un plan de muy bajo valor energético generaría una mejoría en la secreción de insulina en personas con DM2.

Se estudiaron 11 personas con DM2 y obesidad (49,5±2,5 años, con IMC 33,6±1,2 kg/m<sup>2</sup>) antes y luego de 1, 4 y 8 semanas de una dieta de 600 calorías. (48/32/20). Se midió la producción hepática de glucosa basal, la sensibilidad a la insulina hepática y periférica, y la función de la célula β. Se compararon con un grupo de personas sin diabetes de igual sexo y edad. Luego de 1 semana de restricción: 1) la glucemia en ayunas se normalizó (de 165 mg/dl a 97 mg/dl, p:0.003); 2) la supresión de la producción hepática de glucosa dada por la insulina mejoró de 43±4% a 74±5-5 (p:0.003); 3) el primer pico de secreción de insulina aumentó durante el estudio de 0,19±0,02 a 0,46±0,07 nmol min<sup>-1</sup> m<sup>2</sup> p<0.001; 4) los triglicéridos hepáticos cayeron de 12,8±2,4% a 2,9±0,2 p:0.003; 5) los triglicéridos pancreáticos disminuyeron del 8±1,6% al 6,2±1,1% p:0.03. El descenso de peso promedio durante las 8 semanas de intervención fue de 15,3± 1,2 kg equivalente al 15% del peso inicial. Luego se repitió el

estudio en atención primaria (estudio DIRECT) con n: 306 con edad media 54,4±7,6 años, duración de la diabetes 3 años, IMC 34,2±4,2 en hombres y 35,3±4,6 en mujeres y con HbA1c basal de 7,6%±1,2%. Se dividió grupo de intervención y grupo control. Resultados primarios: descenso superior a 15 kg y remisión de DM2: HbA1c <6,5% a los 2 meses de suspensión HO. Al grupo de intervención se le indicó una dieta de reemplazo total con 825-853 kcal/día (59% H de C, 13% de grasa, 26% de proteínas, 2% de fibra) por 3 a 5 meses, luego reintroducción de la comida durante 2 a 8 semanas (50% H de C, 35% grasa y 15% de proteínas) y soporte estructurado para el mantenimiento del descenso de peso a largo plazo, con suspensión de HO y antihipertensivos desde el inicio del programa. A los 12 meses: 68 (46%) GI y 6 (4%) GC, habían logrado la remisión de DM2 (odds ratio 19,7,95% CI 7,8-49 p<0.0001) Tuvieron remisión de la DM2 de los que bajaron hasta 5 kg el 7%, hasta 10 kg el 34%, hasta 15 kg el 57% y más de 15 kg el 86%. A los 24 meses, el 35,6% del GI y 3,4% del GC (OR 25.8 CI 8.3, 80.8; p<0.0001) continuaban en remisión, y 11,4% había descendido más de 15 kg vs el 2% (OR 8.2(2.2-30.0), p:0.002, De aquellos que mantenían el descenso de más de 10 kg, el 64% estaba en remisión.

### **Los patrones alimentarios, ¿que nos han enseñado?**

- Comparados con el patrón Occidental (alto en hidratos refinados, azúcares, grasas saturadas, sal y alimentos procesados listos para consumir), los diferentes patrones saludables demostraron ser adecuados para tratar enfermedades metabólicas incluida obesidad y DM2.

- No hay % de macronutrientes ideal en humanos, lo cual demuestra que somos omnívoros y nuestro cuerpo con su gigantesca homeostasis puede regular diferentes aportes de los mismos.

- Ya no se piensa tanto en macronutrientes aislados, sino en alimentos que aportan varios de éstos y el conjunto total de combinaciones de alimentos, los que actúan como matriz alimentaria en la cual los diferentes nutrientes modulan sus efectos sobre salud y enfermedad

El patrón Mediterráneo mostró efectos beneficiosos sobre TA, perfil lipídico, stress oxidativo, inflamación y aterosclerosis carotídea.

### **Las proteínas en DM2**

Las proteínas demostraron tener efectos positivos sobre la pérdida de peso y el mantenimiento del mismo dado que producen saciedad, aumento de la termogénesis inducida por la dieta y preservan la masa magra. Duplicar la cantidad de proteínas en una alimentación *ad libitum* durante 12 semanas reduce la ingesta de comida y puede disminuir el peso hasta 6%. Sin embargo, estudios observacionales a largo plazo reportaron que una mayor ingesta de proteína animal se asocia con mayor riesgo de DM2. Se han sugerido beneficios con la ingesta aguda de proteínas sobre la secreción de insulina y el control glucémico, los que no se ve que persistan en el mediano y largo plazo. Se ha observado que una dieta alta en proteínas, comparada con una dieta alta en fibras y baja en proteínas, reduce la sensibilidad a la insulina a las 6 semanas. Personas con una alimentación habitual alta en proteínas, comparada con una normal en proteínas, muestran signos de sensibilidad a la insulina reducida.

### **Conclusiones**

- Las recomendaciones actuales sugieren disminuir la cantidad de H de C y aumentar las grasas vegetales y animales ricas en AGM y AGP (omega 3).

- El énfasis en un descenso de peso superior al 5% debe ser el primer consejo a dar ante una persona con riesgo al inicio y en toda la progresión de la DM2.

- Medidas más extremas como DMVE o la cirugía metabólica demostraron la remisión parcial o total de la diabetes en un porcentaje importante de pacientes.

- Un descenso muy importante de peso durante 2/5 meses disminuye la grasa ectópica hepática y pancreática, mejorando la secreción de insulina, lo que impacta en la prevención (PREVIEW) o en la remisión (DIRECT) de DM2, como se observa también en la cirugía bariátrica.

- Ambos procedimientos no son recomendables ni exitosos en todos los pacientes, y se requiere asesoramiento y preparación para los mismos.
- Los patrones alimenticios son compartimientos nutricionales valiosos donde la combinación de alimentos suma en una matriz donde los macronutrientes se expresan.
- El patrón Mediterráneo indicó reducir la morbimortalidad cardiovascular en individuos con alto riesgo, incluidos aquellos con DM2, y su perfil: moderado en H de C (45%), alto en grasas (45%) y bajo en proteínas (10%) merece especial atención.
- En estudios epidemiológicos se observó un aumento de la prevalencia de DM2 y de la mortalidad en personas consumiendo los quintiles más elevados de proteínas animales.
- Las proteínas son un estímulo potente de la secreción de insulina, así como de glucagón; estimulan la vía mTOR, aumentan GHR- IGF1, sobreactivan la vía rapamicina/ S6 K1 e inhiben la fosforilación en serina del S1 del receptor de la insulina, por lo cual, en pacientes adultos, sedentarios, con alto riesgo de DM2 se deberían recomendar ingestas de 0,8/0,9 g/kg peso en forma crónica.

Palabras clave: diabetes; obesidad; nutrición.

## **SYMPOSIUM 8: Nutritional treatment of diabetes: new horizons**

Coordinator: Dr. Carlos González Infantino

### **Nutrition in type 2 diabetes mellitus**

Dra. Estrella Menéndez

Specialist in Diabetes, Nutrition and Diabetes Service, Center for Medical Education and Clinical Research "Norberto Quirno" (CEMIC), Autonomous City of Buenos Aires, Argentina

#### *ADA's nutrition recommendations*

Year 2019 Position Statement:

a. There has been greater evidence that the reduction of the total intake of carbohydrates is connected to the reduction of glycemic levels.

b. People with T2D or in risk should replace drinks rich in sugar, including natural fruit juice, by drinks with sweeteners for some time, trying to drink water as much as possible in order to control glycemia and weight and reduce cardiovascular diseases and fatty liver disease.

c. A high intake of monounsaturated and polyunsaturated fat (Mediterranean pattern) improves carbohydrate metabolism and decreases cardiovascular risk in people with T2D.

d. The intake of nuts, seeds and fatty fish decreases cardiovascular risk.

e. Small studies have shown that patients with T2D and obesity with extreme energy restriction were with VLCDs able to reduce HbA1c < 6.5% and fasting glycemia < 126 mg/dL in the absence of pharmacologic therapy.

A Consensus Report by the ADA and the EASD (2018) suggested that Nutrition must be considered in quality (eating patterns) and quantity (chronic caloric restriction), which may be daily or intermittent and that, for this, motivation, instructions, permanent changes in behaviors and social barriers are required. It also mentioned programs of food substitution as a method of losing weight that will later ease instruction.

#### **1. Priority #1: treating obesity. May it lead to diabetes remission?**

Apart from bariatric surgery, which has proven to achieve remission of T2D in a meaningful number of people with obesity, Professor Taylor, in 2008, talked about the twin cycles hypothesis, which explains that in sedentary people with insulin resistance at muscle level, overeating produces fat deposits in the liver (cycle 1). This leads to fasting hyperglycemia and the raise of triglycerides with an increase of ectopic fat in the pancreas, which decreases the first peak of insulin secretion and provokes post-intake hyperglycemia (cycle 2). His work hypothesis was that the decrease of ectopic fat in the liver and pancreas with a very low energy plan would produce an improvement in insulin secretion for people with type 2 diabetes. He studied 11 people with T2D and obesity (49.5± 2.5 years, with BMI 33.6± 1.2 kg/m<sup>2</sup>) before and after 1, 4 and 8 weeks of a 600 calorie diet (48/32/20). Basal hepatic glucose production, sensitivity to hepatic and peripheral insulin and the function of the beta-cell were measured. They were compared to a group of people without diabetes of the same gender and age. After the first week of restriction: 1- fasting glycemia was regularized (from 165 mg/dL to 97 mg/dL, p:0.003), 2- the suppression of the hepatic glucose produced by insulin improved from 43 ± 4% to 74 ± 5% (p:0.003), 3- the first peak of insulin secretion increased during the study from 0.19 ± 0.02 to 0.46 ± 0.07 nmol min<sup>-1</sup> m<sup>2</sup> p<0.001, 4- hepatic triglycerides dropped from 12.8± 2.4% to 2.9 ± 0.2 p:0.003, 5- pancreatic triglycerides decreased from 8 ± 1.6% to 6.2 ± 1.1% p: 0.03. The average weight loss during the 8 weeks of intervention was 15.3± 1.2 kg, equivalent to a 15% of the initial weight. Then, the study was repeated in Primary Care (DIRECT study) with 306 people with an average age of 54.4 (7.6) years, duration of diabetes 3 years, BMI 34.2 ± 4.2 in men and 35.3 ± 4.6 in women, and a basal HbA1c of 7.6 % ± 1.2%. They were divided into intervention group and control group. Primary results: weight loss higher than 15 kg and T2D remission: HbA1c <6.5 % after the suspension of alcohol. To the intervention group was indicated a total diet

replacement with 825-853 kcal per day (59% of carbohydrate, 13% of fat, 26% of proteins and 2% of fiber) during 3 to 5 months and the re-introduction after to food during 2 to 8 weeks (50% of carbohydrate, 35% of fat and 15% of proteins) and structured support for the maintenance of weight loss in the long term, with suspension of alcohol and antidepressant from the beginning of the program. After 12 months, 68 patients (a 46%) from the intervention group and 6 patients (a 4%) from the control group managed to reach remission of T2D (odds ratio 19.7, 95% CI 7.8–49;  $p < 0.0001$ ). There was T2D remission for those who managed a weight loss of up to 5 kg (a 7%), up to 10 kg (a 34%), up to 15 kg (a 57%) and more than 15 kg (an 86%). After 24 months, a 35.6% of the intervention group and a 3.4% of the control group (OR 25.8 CI 8.3; 80.8;  $p < 0.0001$ ) continued in remission and an 11.4% had lost more than 15 kg vs. the 2% (OR 8.2 [2.2-30.0],  $p: 0.002$ ). Of those who have maintained a weight loss of more than 10 kg, a 64% were in remission.

## 2. Eating patterns: what have they taught us?

- Compared to the Occidental Dietary Pattern (rich in hydrates, sugars, saturated fats, salt and processed food ready for consumption), the different health patterns have proven to be adequate for treating metabolic diseases such as obesity and T2D.

- There is not ideal percentage of macronutrients in humans, which shows that we are omnivorous and our body, with its huge homeostasis, can regulate different intakes.

- We no longer think about isolated macronutrients, but in food that provides any of them and the total set of food combinations. They act as a food matrix in which different nutrients module their effects on health and illness.

The Mediterranean Pattern has shown beneficial effects on blood pressure, lipid profile, oxidative stress, inflammation and carotid atherosclerosis.

### Proteins in T2D

Proteins have proven to have positive effects over weight loss and its maintenance since they produce satiety, increase diet-induced thermogenesis and preserve lean mass. Doubling the amount of proteins in an ad libitum feeding during 12 weeks reduces food intake and can mean a weight loss of up to a 6%. However, long term observational studies have reported that a greater animal protein intake is associated with a higher risk of T2D. Benefits of acute protein intake over insulin secretion and glycemic control have been suggested, but they don't seem to persist in the medium and long term. It has been observed that a diet rich in proteins, compared to a diet rich in fibers and low in proteins, reduces insulin sensitivity after 6 weeks. People with eating habits rich in proteins, compared to those with a normal amount of proteins, show signs of reduced insulin sensitivity.

### Conclusions

- Current recommendations suggest decreasing the amount of carbohydrates and increasing vegetable and animal fats high in AGM and AGP ( $\omega 3$ ).

- Focus on a weight loss of over a 5% must be the first advice for a person with risk, at the beginning and during the progression of T2D.

- More extreme measures such as VLCD or metabolic surgery have helped reach partial or total remission of diabetes in a meaningful percentage of the patients.

- An important weight loss during 2-5 months decrease ectopic fat in the liver and pancreas, improving insulin secretion, which impacts the prevention (PREVIEW) or remission (DIRECT) of T2D, as observed also in bariatric surgery.

- Both procedures are not recommended or successful for every patient and they require consulting and preparation.

- Eating Patterns are valuable nutritional compartments where the food combination adds to a food matrix in which macronutrients are expressed.

- Mediterranean Pattern has proven to reduce cardiovascular morbimortality in individuals with high risks, included those with T2D. With the following profile: moderated in carbohydrates (45%), high in fat (45%) and low in proteins (10%), it deserves special attention.

- In epidemiologic studies, an increase in T2D prevalence has been observed, as was in mortality in people who consume higher quintiles of animal protein.

- Proteins are a powerful stimulus of insulin secretion and glucagon. They stimulate the mTOR pathway, increase GHR- IGF1, over activate rapamycin/S6K1 pathway and inhibits the phosphorylation in serine of IRS-1, which is why, in sedentary, adult patients with high T2D risk, intakes of 0.8- 0.9 g/kg body weight should be recommended in a chronic manner.

Key words: diabetes; obesity; nutrition.