

A decorative graphic on the right side of the page consists of three blue circles of varying sizes and two thin blue lines. One line starts from the top left and passes through the top-left edge of the largest circle. Another line starts from the top left and passes through the top-left edge of the medium-sized circle. A third line starts from the top right and passes through the top-right edge of the largest circle. The circles have a radial gradient from light blue to a darker blue in the center.

ESTADO ACTUAL DE LA CIRUGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO II

**Tutor: Mariano Martínez Díez
Cotutora: Manuela Elia-Guedea
Autora: Ana Pinillos Somalo**

Trabajo Fin de Grado.
Grado de Medicina 09-15.
Universidad de Zaragoza.

Indice:

1. RESUMEN	3
2. ABSTRACT	3
3. INTRODUCCIÓN.....	4
Epidemiología	4
Fisiopatología y comorbilidades	4
a) Complicaciones vasculares:	5
b) Complicaciones no vasculares:	6
Medidas higiénico-dietéticas y tratamiento farmacológico	6
a) <i>SULFONILUREAS:</i>	6
b) <i>MEGLITINIDAS:</i>	7
c) <i>BIGUANIDAS:</i>	7
d) <i>TIAZOLIDIANODIONAS:</i>	7
e) <i>INHIBIDORES DE LAS ALFA-GLUCOSIDASAS:</i>	8
f) <i>ANÁLOGOS DE GLP-1:</i>	8
g) <i>INHIBIDORES DE SGLT-2:</i>	8
h) <i>INHIBIDORES DE LA DDP-IV</i>	8
4. RELACIÓN ENTRE EL ADELGAZAMIENTO Y LA MEJORÍA DE LA DM2. PAPEL DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.	9
5. INCRETINAS.....	13
5.1 GLP-1/GLP-2.....	14
5.2 GIP	14
5.3 GRELINA.....	15
5.4 COLECISTOKININA.	16
5.5 PYY	16

5.6 ENTEROGLUCAGÓN	17
5.7 LEPTINA	17
6. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS Y SUS CAMBIOS EN EL EJE ENTERO-INSULAR.....	17
a) Técnicas restrictivas:	18
a.1) BANDA GÁSTRICA AJUSTABLE O LAP BAND:	18
a.2) GASTRECTOMÍA VERTICAL O SLEEVE GASTRECTOMY:	18
b) Técnicas mixtas	19
b.1) BYPASS GÁSTRICO	19
b.2) DERIVACIÓN BILIOPANCREÁTICA:	20
7. CIRUGÍA METABÓLICA. ESTADO ACTUAL.....	22
8. INDICACIONES CIRUGÍA METABÓLICA.....	25
9. PREDICTORES DE REMISIÓN DE LA DIABETES	27
10. CONCLUSIONES.....	28
11. BIBLIOGRAFÍA	29

1. RESUMEN

La Diabetes Mellitus tipo 2 constituye actualmente una verdadera epidemia. Es una de las enfermedades con mayor prevalencia y relevancia clínica, tanto por sus manifestaciones como por sus comorbilidades asociadas. El tratamiento médico y las modificaciones en el estilo de vida no consiguen un buen control en el curso de la enfermedad. La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son enfermedades muy relacionadas, ya que la mayoría de pacientes obesos son diabéticos. La cirugía bariátrica no sólo ha demostrado su eficacia como tratamiento de elección en pacientes obesos sino que también se han objetivado excelentes resultados en la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 que padecían los pacientes. Los mecanismos por los que las técnicas quirúrgicas de la cirugía bariátrica consiguen la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 no están claros. Se han propuesto diferentes teorías como la exclusión del Intestino Proximal y el estímulo de diferentes hormonas como las incretinas, ante la llegada directa del alimento al Intestino Distal. Actualmente se está estudiando el beneficio de la realización de la Cirugía Metabólica como tratamiento de elección en pacientes con DM2 e IMC<35kg/m², ya que los resultados que han obtenido diferentes grupos de investigación son muy alentadores.

Palabras clave: Diabetes mellitus tipo 2, Obesidad, Cirugía Bariátrica, Cirugía Metabólica, Incretinas, GLP-1, GIP, PYY, Homeostasis de la glucemia.

2. ABSTRACT

Diabetes mellitus type 2 is currently an epidemic. It is one of the most prevalent diseases and it has important clinical relevance because of its manifestations and its comorbidities. The medical treatment used and the changes in the lifestyle of the patients do not control properly the course of the disease. Obesity and Diabetes Mellitus type 2 are closely related diseases, as most obese patients are diabetic. Bariatric surgery has not only proven to be an effective treatment for obese patients but also has objectified excellent results in remission of Diabetes Mellitus type 2 in patients suffering from it. The mechanisms by which the surgical techniques of

Bariatric surgery achieved remission of Diabetes Mellitus type 2 are unclear. Different theories have been proposed, such as the exclusion of Proximal Intestine, or the encouragement of different hormones such as incretins, due to the arrival of food directly to the distal intestine. Nowadays, the benefit of conducting metabolic surgery as a treatment in patients with DM2 and BMI <35kg / m² is being studied, since the results obtained from different research groups are very encouraging.

Key words: Diabetes Mellitus type 2, Obesity, Bariatric Surgery, Metabolic Surgery, Incretines, GLP-1, GIP, PYY, Glucose Homeostasis.

3. INTRODUCCIÓN.

Epidemiología

La Diabetes Mellitus tipo 2 constituye en la actualidad una pandemia. Se estima que existen 246 millones de personas afectadas en todo el planeta, cifra que puede llegar a duplicarse en el año 2025, siendo un total de 380 millones de pacientes en el mundo. Esto representa uno de los principales problemas en salud, no sólo por su alta incidencia y prevalencia, por la gravedad de sus complicaciones crónicas y altos costos, sino que también por la mortalidad asociada a eventos cardiovasculares en estos pacientes, con un riesgo parecido al de los pacientes con cardiopatía coronaria. **(1)**

En España se han realizado múltiples estudios con base poblacional sobre prevalencia de diabetes total e intolerancia a la glucosa, encontrándose una prevalencia actual del 12%, un porcentaje ligeramente superior a los estudios realizados anteriormente. **(2)**

La Encuesta Nacional de Salud (ENS) identifica la diabetes entre las enfermedades con mayor prevalencia. El análisis de los datos obtenidos de la historia clínica de Atención primaria, muestra 80.368 pacientes con diagnóstico de diabetes en Aragón, es decir, el 7.2 % de la población. **(3)**

Fisiopatología y comorbilidades

La Diabetes Mellitus tipo 2 o no insulino- dependiente supone el 80-90% de los casos de diabetes. Produce trastornos metabólicos caracterizados por una elevación

inapropiada de la glucosa en sangre (hiperglucemia) en cuya patogenia hay implicados dos mecanismos, como son, la **resistencia a la insulina* y la disfunción de la síntesis y secreción de insulina por parte de las células B pancreáticas. **(4)**

La **resistencia* a la insulina se caracteriza por la ausencia, en los tejidos periféricos, de una respuesta normal a la acción de la misma. Los datos que utilizamos para determinar el síndrome de insulino-resistencia son **(5)**:

1. Insulinemia en ayunas > 16.7 mU/L (17.3 mU/L en mujeres y 15.7 mU/L en hombres).
2. El índice HOMA > 3.8 El índice HOMA se calcula con la fórmula: $\text{insulina (un/ml)} \times \text{glucosa (mmol/l)} / 22.5$
3. Glucemia en ayunas > 110 mg/dl
4. IMC >25
5. Triglicéridos >150 mg/dl

La hiperglucemia crónica, incluso en ausencia de síntomas, conlleva lesiones en múltiples tejidos, causando múltiples complicaciones con daños especialmente sensibles en los pequeños vasos de la retina, los riñones y los nervios periféricos. Por ello, la diabetes es una de las principales causas de ceguera, amputaciones y enfermedad renal terminal en las sociedades desarrolladas. Adicionalmente, la diabetes conlleva un importante riesgo de enfermedades cardiovasculares, tanto por sí misma como por su asociación a factores de riesgo como son la hipertensión arterial y la dislipemia. Sus complicaciones se dividen en **(6)**:

a) Complicaciones vasculares:

- *Microangiopáticas* : retinopatía, nefropatía y neuropatía diabética.

La retinopatía a causa de la DM2 es la causa más frecuente de ceguera. La nefropatía unida a la DM2 aumenta el riesgo cardiovascular de los pacientes.

La neuropatía diabética es la neuropatía que se presenta con mayor frecuencia dando lugar a polineuropatía sensitivomotora simétrica distal, mononeuropatía focal central o periférica, poliradiculopatías...

- Macroangiopáticas: cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular y enfermedad arterial periférica; este tipo de complicaciones son la causa principal de mortalidad en el paciente diabético.

b) Complicaciones no vasculares:

Gastroenteropatía diabética, y las afecciones cutáneas (dermopatía diabética o skin spots, necrobiosis lipoídica...)

Medidas higiénico-dietéticas y tratamiento farmacológico

La estrategia terapéutica de la diabetes se ha fundamentado en el conocimiento de su fisiopatología, siendo éste, un tratamiento complejo porque existe un déficit tanto de la secreción como de la acción de la insulina. La selección del tratamiento dependerá del estadio de la enfermedad y de las características individuales del paciente. Los objetivos generales del tratamiento de la diabetes son: evitar las descompensaciones agudas, prevenir o retrasar la aparición de las complicaciones tardías de la enfermedad, disminuir la mortalidad y mantener una buena calidad de vida en los pacientes.

-La dieta y ejercicio serán parte fundamental del tratamiento de la diabetes; hay que considerar que la asociación de obesidad es muy frecuente, por tanto uno de los principales objetivos será la pérdida ponderal. **(7)**

-En cuanto al tratamiento farmacológico **(8)**:

- a) SULFONILUREAS**: estimulan la secreción de insulina por parte de las células beta pancreáticas. Son fármacos bien tolerados por los pacientes, cuyo

principal efecto adverso es la hipoglucemia prolongada. Se considera el fármaco de primera elección en pacientes que no presentan sobrepeso asociado. Son la glipizida, glibenclamida. Contraindicadas en hepatopatía e insuficiencia renal.

b) MEGLITINIDAS: fármacos que se caracterizan por tener una acción selectiva sobre la primera fase de la insulinosécración. Tienen una acción más corta pero más intensa que las sulfonilureas, por lo que son menos hipoglucemiantes. Están indicados cuando en la DM tipo 2 no se cumplan los objetivos terapéuticos tras la dieta y el ejercicio. Son la repaglinida y la Nateglinida. Contraindicadas en hepatopatía.

c) BIGUANIDAS: No estimulan la secreción de insulina, su principal mecanismo de acción reside en reducir la producción hepática de glucosa al disminuir tanto la gluconeogénesis como la glucogenólisis; es decir, mejoran la sensibilidad a la insulina y es un fármaco de primera elección cuando la resistencia a la insulina es el mecanismo que predomina en la etiopatogenia de la diabetes. El efecto adverso más frecuente son las alteraciones gastrointestinales. Es la metformina. Contraindicado en situaciones que predisponen a la acidosis láctica (insuficiencia renal, respiratoria).

d) TIAZOLIDIANODIONAS: aumentan la sensibilidad a la insulina. Se unen a los receptores nucleares específicos denominados PPAR- γ , aumentando el número y la afinidad de los receptores insulínicos y especialmente de los transportadores de glucosa GLUT-4. Su efecto tóxico más grave ha sido la hepatotoxicidad. Pioglitazona/Rosiglitazona. Contraindicadas en hepatopatía, insuficiencia cardíaca, hematuria no filiada, cáncer de vejiga activo o antecedentes del mismo.

- e) **INHIBIDORES DE LAS ALFA-GLUCOSIDASAS:** retrasan e impiden la absorción de los hidratos de carbono. Su principal acción consiste en disminuir la hiperglucemia posprandial. Sus efectos secundarios más frecuentes son la flatulencia y la diarrea. Son acarbosa y miglitol. Contraindicados en patología intestinal.
- f) **ANÁLOGOS DE GLP-1:** actúan sobre los receptores GLP-1 endógeno de manera puntual (corta acción) o de manera mantenida (larga acción). Su efecto adverso más frecuente son las molestias digestivas. Contraindicados en insuficiencia renal y pancreatitis. Son la exenatida y la lixisenatida.
- g) **INHIBIDORES DE SGLT-2:** inhiben el cotransportador sodio-glucosa SGLT-2 de los segmentos S1 y S2 del túbulo proximal renal. Aumentan la excreción renal de glucosa. Producen más infecciones en el tracto urinario y genital. Están contraindicados en insuficiencia renal. No asociar a pioglitazona. No usar con diuréticos de asa o riesgo de hipovolemia. Es la dapagliflozina.
- h) **INHIBIDORES DE LA DDP-IV:** aumentan la vida media del GLP-1 endógeno mediante inhibición de la enzima responsable de su degradación. La vidagliptina eleva las transaminasas. Contraindicaciones: vildagliptina y saxagliptina en hepatopatía moderada-severa. Saxagliptina en insuficiencia renal terminal.

Hasta en un 30% de los casos se produce una respuesta insuficiente a cualquiera de los fármacos anteriormente mencionados antes de los 3 meses de haber iniciado el tratamiento. En otras ocasiones los pacientes dejan de responder después de llevar por lo menos 6 meses de buen control metabólico; de esta manera, cada año dejan de responder favorablemente entre un 5 y un 10%. Esto refleja el deterioro progresivo de la capacidad de secreción de insulina por la célula beta y forma parte de la evolución

natural de la diabetes mellitus tipo 2. Ante este fracaso, existe la opción de la terapia combinada, ya sea con otros fármacos orales o con insulina, cuyo fundamento es aprovechar el efecto sinérgico o complementario que presentan en sus mecanismos de acción. El tratamiento combinado permite reducir las dosis de los fármacos empleados en monoterapia, minimizando los efectos secundarios. **(9)** Un control estricto en los niveles de glucemia en los pacientes diabéticos ha demostrado un beneficio importante en la reducción de la mortalidad y de complicaciones relacionadas. Sin embargo, el tratamiento actual logra un buen control glucémico en una pequeña proporción de pacientes **(10)**. Hasta ahora la diabetes mellitus se ha comportado como una enfermedad progresiva, sin existir una terapia que logre detener su curso natural. Los fármacos descritos anteriormente, hacen que la enfermedad evolucione con curso lento, pero no detienen su progreso **(11)**.

La experiencia acumulada en cirugía bariátrica (consolidada como el tratamiento de elección para pacientes con obesidad mórbida y sus comorbilidades asociadas), abre una nueva opción terapéutica en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, ya que la cirugía bariátrica no sólo ha demostrado estabilidad en la pérdida del exceso de peso a largo plazo, sino que también ha sido estable en el control efectivo de las comorbilidades, con especial énfasis en la diabetes mellitus tipo 2, HTA, dislipemia y * resistencia a la insulina. Presentando además una disminución significativa de la mortalidad a largo plazo.

Dado el drástico efecto sobre la homeostasis de la glucosa, la cirugía metabólica ha ganado un creciente interés como posible tratamiento para la diabetes tipo 2, tanto en obesos mórbidos con IMC>35, como en pacientes no obesos mórbidos con IMC entre 30 y 35.

4. RELACIÓN ENTRE EL ADELGAZAMIENTO Y LA MEJORÍA DE LA DM2. PAPEL DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA DIABETES MELLITUS TIPO 2.

La obesidad ha alcanzado dimensiones epidémicas mundiales y la cirugía bariátrica ha supuesto un gran desarrollo desde su implantación a mediados del siglo XX. Sin

embargo, el tratamiento médico de la obesidad ya estaba establecido desde la antigüedad: dieta, ejercicio, medicación, baños y masaje han influido en las generaciones siguientes hasta nuestros días.

El término bariátrico fue adoptado hacia 1965 y consta del prefijo griego -baro: peso y el sufijo -iatros: los que practican la medicina. El objetivo de esta cirugía es mejorar la salud en el obeso mórbido mediante la pérdida de peso suficiente a largo plazo. En los comienzos de la cirugía bariátrica se practicaban derivaciones intestinales; hasta que a mediados del siglo XX surge otro enfoque, actuar sobre el estómago para disminuir su capacidad de reservorio gracias a la experiencia adquirida en el tratamiento de la úlcera péptica. **(12)**

La obesidad mórbida es un proceso crónico multifactorial, asociado a multitud de comorbilidades, como es la diabetes mellitus tipo 2; ambas se comportan como enfermedades epidémicas.

El tratamiento dietético de la obesidad, asociado a modificaciones del estilo de vida, ejercicio y terapia conductual, así como el tratamiento complementario con fármacos, consiguen pérdidas de peso de un 10% aproximadamente, mejorando algunas de las comorbilidades, entre ellas la diabetes. Sin embargo la cirugía bariátrica presenta mejores resultados como tratamiento de elección en pacientes con obesidad mórbida frente al tratamiento dietético y/o farmacológico. La cirugía bariátrica, en dependencia de la técnica, induce una pérdida media del 15-30% del peso corporal inicial, una pérdida del 47-97% del sobrepeso y una tasa de 45-95% de remisión de la diabetes. Las operaciones que ofrecen una mayor pérdida de peso, se asocian con mayores tasas de remisión de diabetes **(13)**.

La mejoría en la homeostasis de la glucosa, después de la cirugía bariátrica, está mediada probablemente por una combinación de la restricción calórica, junto a la pérdida de peso y los efectos que tienen lugar debido a los cambios anatómicos tras la cirugía que interfiere y modifica la secreción de hormonas glucoreguladoras intestinales. La cirugía bariátrica se plantea como la única posibilidad terapéutica de la obesidad a largo plazo (> 5 años) con una relación coste-efectividad muy favorable.

En un documento de consenso, elaborado por la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) se trata

de establecer las grandes directrices quirúrgicas y definir los requisitos que debe tener la cirugía bariátrica ideal:

- Segura, es decir realizada por un cirujano bariátrico experto
- Técnica quirúrgica con una mortalidad < 1% y morbilidad <10 %
- Duradera y reproducible, con un índice de reintervenciones <2% anual
- Reversibilidad fisiológica

La cirugía de la obesidad estaría **indicada** en aquellos pacientes que:

- a) Obesidad exógena
- b) IMC >40 kg/m² o IMC > 35 kg/m² con comorbilidades mayores
- c) Fracaso del tratamiento médico
- d) Edad entre 18-60 años
- e) Ausencia de riesgo quirúrgico extremo
- f) Estabilidad mental y ausencia de trastornos psiquiátricos
- g) Motivación e información del propio paciente
- h) Hospital y profesionales capacitados.

Dada la amplia experiencia en cirugía bariátrica se ha observado durante todos estos años, que muchos pacientes intervenidos quirúrgicamente no solo resolvían su problema de obesidad, sino que también remitían o mejoraban las comorbilidades asociadas a la obesidad como la diabetes mellitus tipo 2, dejando toda su medicación incluida la insulina. La cirugía bariátrica debe aspirar a controlar las afecciones en relación con la obesidad mórbida, y mejorar la calidad de vida del paciente mediante una pérdida de peso suficiente y mantenida en el tiempo.

Las técnicas empleadas en cirugía bariátrica son múltiples, desde procedimientos

exclusivamente malabsortivos como la derivación yeyunoileal, que representa el primer intento quirúrgico a gran escala para el control de la obesidad realizado en 1953 por Richard Varco en la Universidad de Minesota (datos no publicados).

En 1954 Kremen et al. **(14)** publican un trabajo experimental en perros sobre aspectos nutricionales del intestino delgado y en la discusión describen el caso de un paciente al que le habían realizado un bypass yeyunoileal, ésta puede considerarse la primera publicación sobre cirugía bariátrica. También se desarrollaron procedimientos puramente restrictivos como la gastroplastia vertical de Mason y/o procedimientos mixtos como el bypass gástrico en Y de Roux. Estas técnicas serán descritas más extensamente en el siguiente apartado.

En España el desarrollo de la cirugía bariátrica ha evolucionado según la dinámica mundial y las técnicas que han conseguido un mayor éxito han sido las practicadas en Estados Unidos. El principio de la cirugía bariátrica en España también tuvo su origen el bypass yeyunoileal, realizándose los primeros por los Dres. Martínez Díez y Masdevall **(15)**. Actualmente la técnica más empleada por sus buenos resultados y sus escasas complicaciones es el bypass gástrico por vía laparoscópica.

El hecho de que gracias a la cirugía bariátrica sea posible conseguir una remisión o mejora de la diabetes, ha hecho que en los últimos años se sucedan múltiples estudios para entender el motivo por el cual la pérdida de peso y los cambios anatómicos tras la cirugía, intervienen en la mejoría de la diabetes mellitus tipo 2.

A raíz de estos hallazgos y puesto que en la cirugía del bypass se actúa sobre el intestino, en 1998, el doctor Hickey **(16)** publica un artículo en el que comparaba los resultados de varios parámetros implicados en la diabetes entre los pacientes tratados mediante BYPG y un grupo control no operados. En todos los casos el resultado era mejor para los sometidos a la cirugía y lo que es más interesante y enigmático: la mejoría de la diabetes se produce inmediatamente a la intervención sin apenas haber adelgazamiento. Para Hickey existen dos mecanismos que explican este fenómeno: la disminución de la ingesta y la exclusión del intestino proximal

- El mecanismo del intestino proximal sostiene que al excluir duodeno y yeyuno proximal del tránsito alimentario de nutrientes podría prevenir la liberación de

una señal que promueve la resistencia insulínica y que facilitaría o induciría el control de la DM tipo 2.

- El mecanismo del intestino distal propone que la llegada del quimo alimentario sin digerir al íleon incrementaría una señal fisiológica que promueve el metabolismo de la glucosa gracias a hormonas como el GLP-1 y otros péptidos del intestino distal, cuya función se explicará en próximos apartados.

A partir de los resultados del control metabólico en pacientes con DM tipo 2 sometidos a cirugía bariátrica, en los últimos años ha habido un desarrollo importante en el conocimiento de los factores fisiopatológicos asociados a la resistencia a la insulina y la DM tipo 2.

Dependiendo del tipo de procedimiento quirúrgico que se realice el control metabólico se logra en mayor o menor medida. Más adelante expondremos las diferencias que presenta cada técnica quirúrgica empleada en la cirugía bariátrica, y cómo influyen individualmente en la secreción hormonal y control de la DM tipo 2. Se sabe que los nutrientes son capaces de estimular la secreción de insulina a través de la liberación de hormonas gastrointestinales; a esta interacción se le denomina el eje entero-insular que ayuda a la homeostasis metabólica. El efecto de las incretinas está disminuido en personas obesas con DM tipo 2, lo que podría contribuir a la alteración de la homeostasis de la glucosa. **(17)**

5. INCRETINAS

Son hormonas entéricas consideradas insulínótropas por su capacidad para estimular la secreción de insulina post prandial. El concepto de incretinas está basado en la observación de una mejor respuesta insulínica a la glucosa oral comparada a la glucosa intravenosa. Las dos principales incretinas son **(18)** :

5.1 GLP-1/GLP-2

Glucagón-like péptido 1/2

Son secretados por las células L localizadas en yeyuno distal y en íleon a partir del proglucagón, el cual, se encuentra principalmente en las células L del intestino y en las células alfa del páncreas endocrino. El gen del proglucagón es idéntico en ambos tipos de células sin embargo tras el proceso de transcripción se diferencia de forma diferente en cada tipo de tejido, convirtiéndose en el páncreas en un péptido de glucagón bioactivo y en GLPs en intestino. GLP-1 y GLP-2 son producidos por la acción de la prohormona convertasa. **(19)**

GLP -1 Es un péptido con gran potencia insulínica. Por otro lado GLP-2 tiene propiedades intestinales en cuanto a la proliferación y apoptosis de la mucosa intestinal, pero no estimula la secreción de insulina.

GLP-1 estimula a las células B pancreáticas para que secreten insulina cuando se incrementa la glucemia post prandial. GLP-1 es la forma activa que con mayor frecuencia está en la circulación y reduce los niveles plasmáticos de glucosa. También preserva e incluso incrementa el número de células B pancreáticas, mientras que la destrucción de los receptores GLP-1 aumentan la apoptosis de las células B pancreáticas. GLP- 1 suprime el incremento del glucagón, disminuye la velocidad de vaciado gástrico, mejora la sensibilidad a la insulina y reduce la ingesta calórica. GLP-1 se libera en respuesta a nutrientes y señales neurales derivadas del intestino proximal. **(20)**

5.2 GIP

Polipéptido inhibitorio gástrico

Es un péptido de 42 aminoácidos que proviene de su péptido precursor proGIP. Su nomenclatura hace referencia a su capacidad para inhibir la secreción ácida gástrica. Tanto la forma activa [GIP (1-42)] como la forma inactiva [GIP 3-42] son producidas por las células K en duodeno y yeyuno gracias en presencia de hidratos de carbono y lípidos. GIP también estimula la secreción de insulina y a veces es conocido como polipéptido insulínico-glucosa dependiente. No se han observado efectos sobre el

glucagón durante episodios de hiperglucemia, lo que sugiere que la secreción de glucagón mediada por este péptido está relacionada con episodios de hipoglucemia. No tienen ninguna repercusión sobre el vaciado gástrico o la saciedad. Los datos de los estudios que examinan los niveles de GIP en individuos con DM tipo 2 siguen siendo inconcluyentes, pudiendo no haber cambios o incluso estar aumentados. **(21)**

En humanos las concentraciones de GIP y GLP-1 en la circulación aumentan antes de que hayan transcurrido 15 minutos de la ingesta y alcanzan su máximo de concentración entre 30 y 45 minutos tras la comida. A las 2 horas vuelven a alcanzar sus concentraciones basales. La interacción entre ambas incretinas es responsable del 50% del incremento de la insulina postprandial. Además tanto GIP como GLP-1 tienen una semivida de 3-5 minutos, ya que la acción enzimática de la enzima DPP-IV los transforma rápidamente de su forma activa a sus metabolitos inactivos.

Los pacientes con DM tipo 2 son pacientes con deficiencia de incretinas. Este déficit ocurre por una disminución de la secreción del GLP-1 y un papel no aclarado de GIP en su efecto insulínico. **(22)**

5.3 GRELINA

Es la única hormona intestinal con funciones orexigénicas. Esta proteína de 28 aminoácidos deriva de su precursor: pre- prorelina. Es secretada principalmente por las células del fundus gástrico aunque también se produce en cantidades pequeñas en curvadura mayor gástrica y en región preantral (mapa de la grelina).

En el hipotálamo las concentraciones de dicha hormona aumentan de manera rápida antes de las comidas para estimular el apetito y las secreciones digestivas. Experimentalmente la administración crónica de grelina causa hiperfagia y aumenta el tejido adiposo. También influye en la homeostasis de la glucosa, aumenta la secreción de glucagón por parte del páncreas in vitro, aunque es desconocido si realiza esta función in vivo. Estudios en ratas han demostrado que la inactivación del gen precursor de esta hormona reduce los niveles de glucemia y de la producción endógena de glucosa, y aumenta la secreción de insulina en respuesta a la hiperglucemia. **(23)**

Estimula la ingesta de alimentos si se administra tanto en animales como en humanos.

La pérdida de peso provocada por una dieta aumenta los niveles de grelina provocando un aumento de apetito. **(24)**

5.4 COLECISTOKININA.

Es un péptido producido por las células I presentes en duodeno y yeyuno y es secretada en respuesta a ingesta de nutrientes como proteínas y lípidos principalmente. La CCK tiene dos receptores CCK1R responsable de la disminución de la ingesta y CCK2R mediador del control de la homeostasis de la glucosa en el páncreas.

Actúa regulando la saciedad (inhibiendo la ingesta a través del tallo cerebral), la contracción vesicular, la secreción gástrica y pancreática y la homeostasis de la glucosa. Su potencial terapéutico se limita por su vida media corta. **(25)**

5.5 PYY

El péptido YY está compuesto por 36 aminoácidos que contienen tirosina como primera y última secuencia. Esta hormona pertenece a la familia del polipéptido pancreático (PP) y es secretado por las células L intestinales de íleon, colon y recto. Su acción consiste en inhibir la motilidad gastrointestinal y las secreciones gástricas y pancreáticas exocrinas. La concentración de PYY se incrementa después de las comidas, llegando a su máxima concentración en 1-2 horas tras ingesta. Su secreción es proporcional a la cantidad de comida que se ingiere y los niveles máximos ocurren con lípidos y carbohidratos. **(26)** El PYY en su forma activa inhibe el apetito actuando directamente en el núcleo arcuato del hipotálamo a través del receptor Y2 . Actúa en los mismos circuitos neuronales que la leptina para regular la ingesta. La infusión intravenosa de PYY en roedores y humanos se asocia a menor ingesta e incremento en la saciedad, así como a disminución del peso corporal, con lo cual se sugiere como posible tratamiento contra la obesidad. Otros estudios en roedores han demostrado que PYY refuerza la acción de la insulina mejorando así los controles de glucemia. Batterham y cols. demostraron que los pacientes obesos no son resistentes a los efectos anorexígenos del PYY, sin embargo los niveles endógenos son bajos, con lo cual sugieren que la deficiencia de PYY puede contribuir a la patogénesis de la obesidad. **(27)**

5.6 ENTEROGLUCAGÓN.

Es expresado en las células L del intestino distal y codificado a través del gen del proglucagon. Puede ser subdividido en:

- a) Oxintomodulina: este péptido que principalmente reduce la secreción ácida gástrica, también reduce el apetito y la ingesta de calorías, incrementa la secreción de insulina y previene la apoptosis de las células pancreáticas. Similar al GLP-1, la OXM es inactivada rápidamente por la enzima DPPIV. Además la oxintomodulina puede disminuir los niveles plasmáticos de grelina en un 44% en humanos. La administración de OXM inhibe la ingesta en ratas, actuando a través de los receptores de GLP-1, activando el núcleo arcuato.

La administración crónica de OXM durante un mes, llevo a la pérdida de 2.3 kg de peso. **(28)**

- b) Glicentina: su actividad biológica no ha sido claramente definida todavía. Esta hormona podría estimular la secreción de insulina e inhibir al glucagón. También parece tener un papel en la inhibición de la secreción ácida gástrica para regular la motilidad intestinal. **(29)**

5.7 LEPTINA

Se secreta en el tejido adiposo y sus niveles se encuentran generalmente elevados en pacientes obesos. Esta hormona también se expresa en hipotálamo, ovario y placenta. Se cree que la leptina actúa como un lipostato: cuando la cantidad de grasa almacenada en los adipocitos aumenta, se libera leptina en el flujo sanguíneo lo que produce una señal que informa al hipotálamo que el cuerpo tiene bastantes reservas y que debe inhibir el apetito. **(30)**

6. TÉCNICAS QUIRÚRGICAS Y SUS CAMBIOS EN EL EJE ENTERO-INSULAR

La cirugía bariátrica tiene como objetivo corregir o controlar la patología asociada a la obesidad mórbida y mejorar la calidad de vida del paciente, a través de una pérdida de peso suficiente y mantenida en el tiempo con un número mínimo de complicaciones.

La cirugía bariátrica puede dividirse en 2 categorías: procedimientos restrictivos y procedimientos mixtos. **(31)**

a) **Técnicas restrictivas:** tienen como objetivo limitar la ingestión de alimentos mediante la reducción de la cavidad gástrica, disminuyendo además el tiempo de vaciamiento gástrico. Están indicadas :

- Pacientes con IMC iniciales bajos
- Pacientes que se ajustan a las recomendaciones dietéticas
- Pacientes que practican ejercicio regularmente

* Buchwald recomienda las técnicas restrictivas en aquellos pacientes menores de 40 años, con escasas comorbilidades, IMC<45 y con patrón de obesidad ginoide. **(32)**

a.1) BANDA GÁSTRICA AJUSTABLE O LAP BAND: consiste en la colocación de un anillo que constriña el estómago alrededor del fundus, creando un efecto de "reloj de arena", creando un pequeño reservorio gástrico y un estoma calibrado en un solo paso, evitando de esta manera la aparición o división gástrica y sus posibles complicaciones.

Ventajas: tiempo operatorio de corto; permite que se adapte sucesivamente a las necesidades de cada paciente, aumentando la sensación de plenitud o disminuyendo la presión para evitar intolerancias alimentarias y vómitos.

Inconvenientes son los mismos que los de la gastroplastia vertical anillada de Mason.

Complicación: dilatación o herniación gástrica por encima de la banda, erosión o inclusión intragástrica de la misma, problemas del reservorio y sus conexiones y trastornos motores esofágicos.

Con la banda gástrica los niveles hormonales de GLP-1, GIP, PYY no se ven alterados, esto puede deberse a que el vaciado gástrico no se modifica en esta intervención. **(33)**

a.2) GASTRECTOMÍA VERTICAL O SLEEVE GASTRECTOMY: se realiza una gastrectomía longitudinal, de la curvatura mayor, de $\frac{3}{4}$ partes del estómago dejando una capacidad residual aproximada de 60-150cc. Esta técnica se realiza mediante laparoscopia.

Ventajas: Elimina gran parte de las células productoras de grelina, presenta una baja

morbimortalidad, el seguimiento de los pacientes es más sencillo por no tener componente malabsortivo y requiere pocos suplementos nutricionales. Inconvenientes: dificultad para mantener el peso perdido a lo largo del tiempo, por lo que debe asociarse el segundo tiempo de la cirugía (bypass gástrico, cruce duodenal o derivación biliopancreática) a los 12- 18 meses, o bien cuando la curva se estabiliza o no pierden el peso suficiente. **(34)**

b) Técnicas mixtas

b.1) BYPASS GÁSTRICO: es el procedimiento más empleado en la cirugía de la diabetes, considerándose la técnica quirúrgica de elección en la mayoría de los pacientes. Consiste en la creación de un reservorio gástrico que está completamente separado del remanente gástrico y se anastomosa al yeyuno. Se crea una entero- entero anastomosis entre la rama pancreático-biliar y la rama alimentaria, 75 a 150 cm distalmente de la gastroyeyunostomía (montaje en Y de Roux con brazos de longitudes variables) El reservorio gástrico restringe la ingestión de comida y el bypass del duodeno y parte del yeyuno reduce la absorción **(35)**. El bypass gástrico puede realizarse mediante laparotomía o laparoscopia. El abordaje laparoscópico reduce la estancia hospitalaria a 2-3 días, la tasa de reintervenciones es <3% y las complicaciones son <3%; siendo éstas principalmente la fuga u obstrucciones intestinales.

Ventajas: consigue una pérdida de peso adecuada y mantenida en el tiempo, mejorando significativamente la comorbilidad y la calidad de vida, con una tasa de complicaciones aceptables.

Inconvenientes: falta de estandarización en las medidas de los brazos de la Y de Roux entre los diferentes equipos que practican dicha intervención.

Complicaciones: Dehiscencia de suturas (0.5-1.5%). Las oclusiones precoces de intestino delgado, asociadas a herniaciones internas, parecen algo más frecuentes por vía laparoscópica (hasta el 3%), debido a la menor formación de adherencias intraabdominales.

En la serie de MacLean **(36)**, el 79% de los pacientes consiguen un IMC<35 con el bypass gástrico.

El BGYR modifica la secreción de las incretinas, ya que muchos estudios han demostrado un aumento de GLP-1 tras dicha cirugía. Este incremento parece ser independiente del peso, Laferrère et al.(37) demostraron un aumento de seis veces en la respuesta postprandial de GLP-1 en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que había sido sometidos un mes antes a un BGYR.

b.2) DERIVACIÓN BILIOPANCREÁTICA:

Los tipos más aceptados son el bypass biliopancreático de Scopinaro y el cruce duodenal de Hess-Marceau-Baltasar. En España es realizada por diversos grupos la modificación del bypass biliopancreático introducido por Larrad.

Ventajas: técnica útil en pacientes con IMC>45, buena calidad de vida. La experiencia a largo plazo indica que es la cirugía que permite mantener el peso perdido con mayor durabilidad, respecto a otras técnicas.

Inconvenientes: diarreas autolimitadas, que pueden producir problemas perianales. Estrecha vigilancia de las complicaciones nutricionales derivadas de la maldigestión y la malabsorción.

Complicaciones: según Scopinaro (38) se dividen en:

Complicaciones inespecíficas: infección de la herida, eventraciones >3cm, obstrucciones intestinales por síndrome adherencial.

Complicaciones específicas: anemia, úlcera de boca anastomótica, desmineralización ósea, complicaciones neurológicas y la malnutrición proteica.

Se realiza una resección gástrica:

-Scopinaro: gastrectomía clásica dejando un reservorio de 200cc + colecistectomía profiláctica

-Larrad: deja únicamente el fundus gástrico, obtenido mediante una gastrectomía 4/5 subcardial.

-Cruce duodenal: se realiza gastrectomía longitudinal, siguiendo la curvatura menor con presencia del píloro y del segmento duodenal en continuidad.

Tras la gastrectomía se realiza una reconstrucción posterior del tránsito intestinal en Y de Roux:

-Scopinaro: ha descrito dos montajes; por un lado el conocido como "half-half" donde se secciona el intestino hacia la mitad del mismo (asa alimentaria y asa biliopancreática de unos 250 cm cada una) y dejando el 60% del estómago; el segundo montaje es el llamado "ad hoc stomach", en el que el remanente gástrico es ajustado a las características alimentarias y peso de los pacientes aso como el canal alimentario que oscila entre 200 y 300 cm. El canal común lo crea siempre a 50cm de la válvula ileocecal. **(39)**

-Larrad **(40)**: realiza la gastroyeyunostomía seccionando el yeyuno a 50-60 cm del ángulo de Treitz, por lo que el canal alimentario comprende casi todo el intestino delgado y el biliopancreático, más corto, que incluye el duodeno y los 50-60 cm de yeyuno proximal. El canal común, a 50 cm de la valvula ileocecal, se situa al mismo nivel que el descrito por Scopinaro.

-Cruce duodenal: anastomosis del duodeno con el intestino delgado creando el canal alimentario mediante anastomosis duodeno-ileal de 200 cm de longitud y realizando una ileo-ileostomia (canal común) a 100 cm de la válvula ileocecal.

Las hormonas del eje entero-insular, también sufren modificaciones tras la derivación biliopancreática. Al llegar el alimento directamente a la parte más distal del íleon se produce un gran aumento de la secreción de GLP-1, inhibiendo éste la secreción de glucagón y estimulando la insulina. La DBP también aumenta el nivel en sangre de otros péptidos como la colecistoquinina, el péptido YY con efecto anorexígeno; sin embargo disminuye los niveles de GIP, grelina y leptina en el primer mes postoperatorio. **(41)**

El desarrollo de la cirugía bariátrica ha evolucionado según la dinámica mundial y las técnicas empleadas han seguido más los pasos de los Estados Unidos que del resto de Europa.

7. CIRUGÍA METABÓLICA. ESTADO ACTUAL.

La cirugía metabólica consiste en realizar procedimientos quirúrgicos dirigidos al tratamiento de la DM tipo 2 y de los factores de riesgo cardiometabólicos que puedan ser susceptibles de mejorar como la dislipemia, la hipertensión arterial, la hipertrigliceridemia y/o disminuir el riesgo cardiovascular del paciente.

Durante todos estos años, se han realizado multitud de procedimientos bariátricos a los pacientes obesos mórbidos, con diferentes técnicas quirúrgicas teniendo mejores o peores resultados en cada técnica. Así mismo, se ha observado que muchos pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 al ser operados por su obesidad mórbida, no sólo resolvían su problema de exceso de peso, sino que además se solucionaba su diabetes, dejando todo tipo de medicación oral, incluida la insulina.

Muchos cirujanos obtenían resultados positivos en la curación de la diabetes de sus pacientes intervenidos por obesidad mórbida.

En 1995 el Dr Pories publicó un artículo llamado: "Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset-diabetes mellitus" con 15 años de seguimiento en estos enfermos. Realizando un bypass gástrico el 82'9% de sus pacientes consiguieron la remisión de su DM tipo 2. **(42)**

Los estudios a favor de la remisión de la diabetes gracias a la cirugía se suceden de manera continua; así el estudio clásico de swedish obese subjects demostró claramente la remisión y prevención sostenida de la DM tipo 2 en un grupo de 2.037 pacientes con obesidad severa sometidos a cirugía bariátrica a los 2 y 10 años de seguimiento en comparación con el grupo no quirúrgico. **(1)**

Buchwald en 2004 publica su metanálisis de procedimientos bariátricos en pacientes con un IMC > 35 kg/m², mostrando una remisión general del 77%, siendo de un 83'7% para el bypass gástrico, 98'9% para la derivación biliopancreática y 47'9% para la banda gástrica ajustable. En 2009 publica otro estudio en 8000 pacientes en los cuales la tasa global de remisión para la diabetes mellitus tipo 2 es del 78'1%, siendo del

80'3% para el bypass gástrico, 95'1% para la derivación biliopancreática y del 56'5% para la banda gástrica ajustable. **(43)**

En el año 2006 el Dr. Rubino tras su estudio sobre ratas diabéticas no obesas, establece que la diabetes puede ser solucionada mediante un bypass y que, al revertir el bypass las ratas se vuelven diabéticas nuevamente. Hay que detenerse en el dato, de que en este estudio las ratas no eran obesas, por lo tanto la remisión de la diabetes no está unida exclusivamente a la pérdida de peso, sino a otros mecanismos como las modificaciones de las incretinas con las diferentes técnicas quirúrgicas que ya explicaremos más adelante. **(44)**

Esto supone que pacientes diabéticos con un IMC < 35 kg/m² puedan ser candidatos a intervenciones quirúrgicas cuando no tengan un control adecuado de sus glucemia a pesar del tratamiento médico y las modificaciones en el estilo de vida. El consenso de los Institutos Nacionales de Salud americanos limita la cirugía bariátrica, en los pacientes con IMC entre 35 y 40 kg/m² a aquellos que presentan comorbilidad, como por ejemplo la diabetes mellitus. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con diabetes tipo 2 quedaría en el grupo de obesidad clase I, con un IMC entre 30 y 35 kg/m².

Cohen **(45)** realizó un estudio prospectivo de 6 años de duración en 66 pacientes con diabetes tipo 2 y un IMC <35, los cuales fueron sometidos a un by-pass gástrico en Y de Roux con seguimientos post-quirúrgicos hasta los 72 meses, realizando también un seguimiento de otras comorbilidades como son la TA, lípidos y estimación del riesgo cardiovascular. Los resultados fueron excelentes, observando la remisión de la diabetes en el 88% de los casos sin recurrencia de esta. El 11% presentó mejoría de su diabetes sin total remisión y sólo en un caso no se observó mejoría. También presentaron mejoría de su hipertensión en un 58% de los casos y de la hipercolesterolemia en un 64%. Por tanto, los resultados observados en este estudio son al menos tan buenos como los observados en los pacientes con un IMC > 35 kg/m² y la técnica parece ser al menos tan segura o más en estos pacientes, ya que en cuanto a complicaciones sólo un 15% presentó complicaciones menores, sin que se produjera ningún tipo de complicación mayor. En este punto es conveniente explicar que

debemos emplear el concepto de remisión de la diabetes y no el de curación a la hora de analizar los resultados obtenidos tras la cirugía metabólica.

Cohen y cols. **(46)** publicaron una serie de 37 pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 y otras co-morbilidades con un IMC entre 32 y 35 kg/m² que fueron sometidos a bypass gástrico por vía laparoscópica, con remisión de su DM tipo 2 en todos los casos.

En el año 2011 la Federación Internacional de la Diabetes acuerda que la cirugía de la diabetes es eficaz, más barata que el tratamiento médico y se debe considerar como una opción de tratamiento, sobre todo si disminuye los eventos y las muertes cardiovasculares. Sabemos que la cirugía bariátrica consigue una tasa de remisión entre el 45-95% dependiendo del tipo de técnica que se utilice.

Mingrone et al. **(47)** realizaron un trabajo prospectivo randomizado que compara los resultados obtenidos en 60 pacientes con un IMC > 35 kg/m² y una historia de diabetes tipo 2 superior a 5 años que fueron sometidos a BGYR, DBO o tratamiento médico estándar. El objetivo de este estudio fue conseguir la remisión de la diabetes. En un 75% de los pacientes sometidos a BGYR se consiguió la remisión de la enfermedad, frente al 95% logrado en los pacientes sometidos a una DBP. Sin embargo ninguno de los pacientes que recibieron tratamiento médico consiguió la remisión de su enfermedad.

Schauer **(48)** publicó un estudio en pacientes con un IMC entre 27-43 kg/m² que fueron sometidos a BGYR, gastrectomía en banda o tratamiento médico. El objetivo era conseguir una HbA_{1c} < 6%. El BGYR logró en el 42% de sus pacientes, un 37% fue obtenido del grupo sometido a gastrectomía en banda y se observó que tan sólo un 12% de los pacientes con tratamiento médico lograron una HbA_{1c} <6%.

En Asia se ha realizado cirugía metabólica en pacientes con un IMC a partir de 27 kg/m². Lee WJ **(49)** et al analizaron en un estudio multicéntrico los resultados de 200 pacientes sometidos el 86% a BGYR, el 14% técnicas restrictivas, consiguiendo una remisión de la diabetes en el 72'4%. Como en otros estudios, los resultados obtenidos fueron mejores en aquellos pacientes en los que se había realizado un BGYR, que en los que se practicaron técnicas restrictivas.

En España cada vez es mayor el número de cirujanos que realizan procedimientos quirúrgicos destinados a conseguir la remisión de la diabetes mellitus. El Dr García Caballero uno de los pioneros del tratamiento de la cirugía de la obesidad y de la diabetes y miembro de la SECO y de la IFSO defiende el Bypass Gástrico de una Anastomosis (BAGUA) como tratamiento de elección en aquellos pacientes con un IMC superior a 30 kg/m² cuya diabetes se encuentre mal controlada con tratamiento farmacológico y en todos aquéllos que ya usen insulina.

En Aragón el Dr. Resa realiza desde hace años y con exitosos resultados el bypass gastroileal (simplificación del bypass biliopancreático). En esta técnica se realiza un bypass sin quitar el estómago. El hecho de ser una intervención de mínimo riesgo hace que el bypass gastroileal sea para el Dr. Resa la técnica de elección en el tratamiento de pacientes diabéticos tipo 2 con IMC entre 30 y 35 kg/m².

8. INDICACIONES CIRUGÍA METABÓLICA.

Los buenos resultados obtenidos en la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 gracias a la cirugía gastrointestinal, hace que ésta cobre cada vez mayor protagonismo. Sin embargo, no existen consensos establecidos dónde la cirugía metabólica esté presente como tratamiento en los algoritmos terapéuticos de la DM tipo 2. Su principal indicación sería en pacientes con obesidad severa y comorbilidades difíciles de controlar con tratamiento farmacológico y cambios en el estilo de vida.

La Sociedad Española de la Cirugía de la Obesidad (SECO) y de las Enfermedades Metabólicas, La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), La Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEO) y La Sociedad Española de Diabetes (SED) realizan en el año 2013 un consenso que recoge las indicaciones de la cirugía metabólica en DM tipo 2.

Dichas indicaciones son las que se citan a continuación **(50)**:

- 1) Pacientes obesos con un IMC > 35 kg/m², sobre todo si sus comorbilidades son difíciles de controlar con cambios higiénico dietéticos y /o tratamientos farmacológicos.
- 2) Edad entre 18 y 65 años
- 3) Pacientes con mala respuesta a antidiabéticos orales, sobre todo a Metformina con/sin insulina. Otros: sulfonilureas, glitazonas, etc.
- 4) Reserva pancreática adecuada: péptido C > 1ug/ml
- 5) HbA1c > 7
- 6) Control pre y post operatorio con el índice HOMA
- 7) La cirugía metabólica podría plantearse en ciertas situaciones en las que los pacientes tengan un **IMC entre 30-35 kg/m²**, ya que no se realiza actualmente en cualquier situación por falta de evidencia en la reducción de la morbi-mortalidad cardiovascular y de complicaciones vasculares a largo plazo. Estos pacientes tienen que cumplir los siguientes criterios:
 - Pacientes que tras haber sido valorados por un equipo interdisciplinar, se han descartado otras formas de diabetes diferentes a la diabetes mellitus tipo 2 como LADA, MODY, DM tipo 1...
 - Pacientes con deterioro progresivo del control glucémico con una Hb1Ac > 7'5% a pesar del tratamiento y que además presentan otras comorbilidades mayores mal controladas como son la HTA, dislipemia, SAOS, etc.
- 8) Hay que tener en cuenta los factores pronósticos ya que la remisión de la diabetes será menor en aquellos que presenten una evolución de su diabetes mayor de 10 años. Además la HbA1c debe disminuir tras la intervención.

Es importante saber que debemos emplear el término REMISIÓN y no el de curación en el momento de analizar los resultados tras la cirugía metabólica. Los criterios de remisión de la DM tipo 2 fueron establecidos en el año 2009 por un grupo interdisciplinar de endocrinólogos, cirujanos bariátricos, oncohematólogos y educadores en diabetes bajo la supervisión de la American Diabetes Association. Según este tratado, hablaremos de:

- Remisión parcial: HbA1c < 6'5%, una glucosa basal entre 100-125 mg/dl y ausencia de tratamiento con fármacos durante al menos un año de seguimiento.
- Remisión completa: HbA1c < 6'5%, una glucosa basal < 100 mg/dl y ausencia de tratamiento farmacológico durante al menos un año de seguimiento, igual que en la remisión parcial.
- Remisión prolongada de la DM tipo 2 cuando la remisión se prolonga durante al menos 5 años de seguimiento.
- Mejoría de la DM tipo 2: HbA1c < 7% y necesidad de tratamiento farmacológico.

9. PREDICTORES DE REMISIÓN DE LA DIABETES

Es de vital importancia identificar predictores preoperatorios de remisión de la diabetes para ayudar a determinar cuáles serán los pacientes que se beneficiarán más utilizando una técnica quirúrgica u otra de la cirugía metabólica. Tras ajustar por índice de masa corporal, el sexo y el nivel de HbA1C preoperatoria, Torquati et al. encontraron que el tratamiento preoperatorio con antidiabéticos orales y la circunferencia de cintura más pequeña preoperatoria predice mejor la remisión de la diabetes. Otros estudios señalan que pacientes con diabetes de larga evolución, con uso preoperatorio de insulina y con mal control glucémico preoperatorio tienen menos probabilidad de lograr la remisión de la diabetes. **(51)**

10. CONCLUSIONES.

1. La obesidad y la diabetes mellitus tipo 2 son dos enfermedades que se asocian con frecuencia y tienen gran prevalencia y relevancia actualmente a nivel mundial, tanto por sus comorbilidades como por su mortalidad.
2. El tratamiento farmacológico en la DM tipo 2 ha conseguido un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, pero no supone una remisión de ésta, y muchos pacientes no responden bien con esta terapéutica conservadora.
3. La cirugía de la obesidad en pacientes con un índice de masa corporal superior a 35 kg/m² ha demostrado su eficacia y efectividad tanto en la pérdida de peso a largo plazo como en la remisión de la diabetes mellitus tipo 2 y otras complicaciones cardiometabólicas asociadas
4. Actualmente hay múltiples estudios que demuestran que la cirugía metabólica no sólo estaría indicada en pacientes con obesidad severa, sino que ésta sería de igual utilidad y seguridad en pacientes cuyo IMC sea menor de 35 kg/m² para la remisión de su DM tipo 2, mostrando esta cirugía mejores resultados que el tratamiento médico convencional.
5. La cirugía metabólica, a pesar de los excelentes resultados que presenta en sus pacientes, no se realiza actualmente en los Centros Públicos Sanitarios en España, por falta de experiencia a larga distancia en sus posibles complicaciones, y/o efecto en comorbilidades como son la HTA, dislipemia aterogénica e hipertrigliceridemia y quizás también por problemas económicos.
6. La implantación de la cirugía metabólica para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y un IMC >35 kg/m² en nuestros hospitales en un futuro, podrá suponer un avance en el tratamiento y remisión de la diabetes, sin necesidad de tratamiento médico.

11. BIBLIOGRAFÍA

- 1)** Lanzarini E. "Metabolic surgery: gastric bypass and type 2 diabetes". Medwave 2012;12(7): e5462 doi: 10.5867//medwave.2012.07.5462.
- 2)** Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, et al. "Prevalence of diabetes glucose regulation in Spain: the Diabet.es Study". Diabetología 2012; 55(1):88-93.
- 3)** Programa de atención integral diabetes mellitus. Dirección General de Planificación y Aseguramiento. Servicio Aragonés de Salud (SALUD). 2014. Disponible en:<http://www.aragon.es/estaticos/GobiernoAragon/Departamentos/SanidadBienestarSocialFamilia/Sanidad/Documentos/PMellitus.pdf>.
- 4)** Kerner W, Brückel J. "Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus". Endocrinol Diabetes 2014; 122(7): 384-6.
- 5)** Katsuki A, Sumida Y, Gabazza EC, Murashima S, Furuta M, Araki-Sasaki R, Hori Y, Yano Y, Adachi Y. "Homeostasis model assessment is a reliable indicator of insulin resistance during follow-up of patients with type 2 diabetes". Diabetes Care. 2001;24(2): 326-5.
- 6)** American Diabetes Association. "Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus". Diabetes Care 2014; 37 (Suppl 1): S81-S90.
- 7)** Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. "Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adult with Diabetes". Diabetes Care 2014; (Suppl 1): S120-S143.
- 8)** American Diabetes Association. "Standards of Medical Care in Diabetes-2014". Diabetes Care 2014;37 (Suppl 1): S14- S80.
- 9)** Simó R, Hernández C. "Tratamiento de la diabetes mellitus: objetivos generales y manejo en la práctica clínica". Cardiol 2002; 55:845-60.
- 10)** UK Prospective Diabetes Study Group. "Effect of intensive blood glucose control with type 2 diabetes " Lancet. 1998; 352 (9131): 854-65.
- 11)** Heine R, Diamant M, Mbanya JC, Nathan D. "Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes: The End of Recurrent Failure". BMJ. 2006; 333 (7580): 1200-4.
- 12)** Wolf JS, Bell CC Jr, Zimberg YH. "Analysis of 10 years' experience with surgery for peptic ulcer disease". Am. Surg. 1972;38:187-92.

- 13) Alastrué A, Moreno P, Martínez B. "Estado actual del tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida". Med Clin (Barc). 2002; 119: 140-4.
- 14) Kremen AJ, Linner JH, Nelson CH." An experimental evaluation of the nutritional importance of proximal and distal small intestine". Ann Surg. 1954;140:439-48.
- 15) Martínez Díez M. "Cirugía de la obesidad mórbida" Cir Esp. 1992; 52:1-3.
- 16) Matthew S, Hickey PhD, Walter J, Pories, MD, Kenneth G, MacDonald, Jr., Kelly A, Cory PhD, Lynis Dohom, Melvin S, Swanson, Richard G. Israel, Hisham A, Baramat, Robert V. "A New Paradigm for Type 2 Diabetes Mellitus Could it Be a Disease of the Foregut?" Ann Surg. 227(5):637-644.
- 17) Cohen R." Cirugía gastrointestinal para los pacientes diabéticos tipo 2 no obesos". Rev med clin 2009; 20 (5): 703-707.
- 18) Campos P, Torrinhas R, Giannella- Neto D, Waitzberg D. "Relationship between gut hormones and glucose homeostasis after bariatric surgery". Diabetology & Metaboly Syndrome 2014; 6:87.
- 19) Nauck MA, Heimesaat MM, Orskov C, Holst JJ, Ebert R, Creutzfeldt W: "Preserved incretin activity of GLP-1 like but not of synthetic human gastric inhibitory polypeptide in patients with type-2 diabetes mellitus". J Clin Invest 1993;91:301-307.
- 20) Murphy KG, Bloom SR. "Gut hormones and the regulation of energy homeostasis". Nature 2006;444 (7121): 854-59.
- 21) Vilsboll T." On the role of the incretin hormones GIP and GLP-1 in the pathogenesis of Type 2 diabetes mellitus". Dan Med Bull 2004; 51: 364-370.
- 22) Lafèbvre P. "Type 2 diabetes mellitus: integration in view, at last". Diabetes Metab 2008; 34 (2): S41-2.
- 23) Karra E, Yousseif A, Batterham RL. "Mechanisms facilitating weight loss and resolution of type 2 diabetes following bariatric surgery". Trends Endocrinol Metab 2010;21: 337-344.
- 24) Asakawa A, Inui A, Kaga T. "Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin". Gastroenterology 2001; 120: 337-45.

- 25) Suzuki K, Simpson KA, MInnion JS, Shilligo JC, Bloom SR. "The role of gut hormones and the hypothalamus in appetite regulation". *Endocr J* 2010;57: 359-372.
- 26) Pimentel GD, Micheletti TO, Pace F, Rosa JC, Santos RTV, Lira FS. "Gut central nervous system axis is a target for nutritional therapies". *Nutr J* 2012;10: 11-22.
- 27) Batterham R, Cohen M, Ellis S, Le Roux C, Withers D, Frost G, Ghatei M, Bloom S. "Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY 3-36". *N Engl J Med* 2003; 349: 941-8.
- 28) Sinclair EM, Drucker DJ. "Proglucagon-derived peptides: mechanisms of action and therapeutic potential". *Physiology (Bethesda)* 2005;20: 357-365.
- 29) Troke RC, Tan TM, Bloom SR. "The future role of gut hormones in the treatment of obesity". *Ther Adv Chronic Dis* 2014; 5 (1): 4-14.
- 30) Gil A, Pantoja JP. "Cirugía metabólica. Artículo de revision". *Mediagraphic Artemias* 2008; 9 (4):183-187.
- 31) Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A, Salas-Salvado J, Pujol J, Díez I, Moreno B. "Documento de consenso sobre la cirugía bariátrica". *Revista Española Obesidad* 2004; 4: 223-249.
- 32) Buchwald H. "A bariatric algorithm". *Obes Surg* 2003;12:733-46.
- 33) Belachew M, Legrand M, Vincent V, Lismonde M, Le Docte N, Deschamps V. "Laparoscopic adjustable gastric banding". *World J Surg* 1998;22: 955-63.
- 34) Masdevall C, Pujos J, Alastrué A. Principales técnicas restrictivas. En Martín A, Díez del Val I. *Cirugía de la obesidad mórbida*. Madrid: Arán Ediciones, SL;2007. p176-177.
- 35) Meijer RI, Van Wagensveld BA, Siegert CE, Eringa EC, Semé EH, Smulders YM. "La cirugía bariátrica como Nuevo tratamiento para la diabetes mellitus tipo 2". *Arch Surg*.2011;146(6):744-50.
- 36) MacLean LD, Rhode BM, Nohr CW. "Late outcome of isolated gastric bypass". *Ann Surg* 2000; 231: 524-8.
- 37) Schirra J, Burkhard G." A GLP-1- A Candidate Humoral Mediator for Glucose control After Roux-en-Y Gastric Bypass". *Diabetes* 2014; 63: 387-389.

- 38)** Scopinaro N, Gianetta E, Adami GF, Friedman D, Traverso E, Marianri GM, et al. "Biliopancreatic diversión for obesity at eight-teen years". Surgery 1996;119:2618.
- 39)** Scopinaro N, Adami AF, Marinari GM, Glanetta E, Traverso E, Friedman E, et al." Biliopancreatic diversion". World J Surg 1998;22:936-46.
- 40)** Larrad A, Sánchez- Cabezudo C, Moreno B. "Tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida. En: B. Moreno, S. Monereo, J. Álvarez. Obesidad (La epidemia del siglo XXI). Madrid: Internacional de Ediciones y Publicaciones; 1999. p 340-371.
- 41)** Martínez M, Gracia JA, Elia M, Aguilera V. "Biliopancreatic Diversion".En Garcia-Caballero M, Tinahones F, Cohen RV. Diabetes Surgery . Madrid: McGraw-Hill/Interamericana de España, S.L; 2010.p 239-246.
- 42)** Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, Long SB, Morris PG, Brown MB, Barakat HA, DeRamon RA, Israel G, Dolezal JM, et al. "Who Would have Thought It? An Operation Proves to Be the Most Effective Therapy for Adult-Onset Diabetes Mellitus". Ann Surg 1995; 222:339-52.
- 43)** Buchwald H, Estok R, Fahrenbach K, Banel D, Jensen MD, Pories WJ, Bantle JP, Sledge I. "Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery; systematic review and meta-analysis". Am J Med. 2009; 122: 248-56.
- 44)** Rubino F, Forgione A, Cummings DE, Vix M, Gnuli D, Mingrone G, Castagneto M, Marescaux J. "The Mechanism of Diabetes Control After Gastrointestinal Bypass Surgery Reveals a Role of the Proximal Small Intestine in the Pathophysiology of Type 2 Diabetes". Ann Surg 2006; 244: 741-49.
- 45)** Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajchenberg BL, Cummings DE." Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity". Diabetes care 2012;35(7):1420-8.
- 46)** Cohen R, Pinheiro JS, Correa JL, Schiavon CA. "Laparoscopic Roux en-Y-Gastric Bypass for BMI<35kg/m2: a tailored approach". Surg Obes Relat Dis 2006;2: 401-404.
- 47)** Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. "Cirugía bariátrica vs tratamiento médico convencional en Diabetes tipo 2". N Engl J Med 2012;366:1577-1585.

- 48)** Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, Pothier CE, Thomas S, Abood B, Nissen SE, Bhatt DL. "Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes". N Engl J Med. 2012; 366:1567-76.
- 49)** Lee WJ, Hur KY, Lakadawala M, Kasama K, Wong SK, Lee YC. "Gastrointestinal metabolic surgery for the treatment of diabetic patients: a multi-institutional international study". J Gastrointest surg. 2012; 16: 45-51.
- 50)** Rubio MA, Monereo S, Lecube A, Resa J, Masdevall C, De La Cruz F, Garrido M, Goday A, Llorente I, Pesquera C. "Posicionamiento de las Sociedades SEEN-SECO-SEEDO-SED sobre la Cirugía Metabólica en la Diabetes Mellitus tipo 2". Endocrinol Nutr. 2013; 60: 547-48.
- 51)** Vetter ML, Ritter S, Wadden TA, Sarwer DB. "Comparison of Bariatric Surgical Procedures for Diabetes Remission: Efficacy and Mechanisms". Diabetes Spectr. 2012; 25:200-10.