

ANÁLISIS DE LOS FACTORES QUE PREDICEN LA REMISIÓN DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PACIENTES OBESOS MÓRBIDOS TRAS BYPASS GÁSTRICO EN Y-DE-ROUX



Rubén Gonzalo González
Cirugía General y del Aparato Digestivo

Santander, 2015

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han colaborado en la realización del presente trabajo. En especial al Dr. Juan José González González, director inicial de esta investigación, porque sus conocimientos, sus orientaciones, su manera de trabajar, su persistencia y su motivación han sido fundamentales para mi formación como investigador.

Debo agradecer de manera especial y sincera al Dr. Manuel Gomez Fleitas, por aceptarme para finalizar esta tesis doctoral bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas ha sido un aporte invaluable. Gracias por la orientación, el seguimiento y la supervisión continua de la misma, pero sobre todo por la motivación y el apoyo recibido a lo largo de estos meses.

Quiero expresar también, mi más sincero agradecimiento a la Profesora Lourdes Sanz Alvarez y al Dr. Pedro Muñoz Cacho por su importante aporte, participación activa y sugerencias recibidas en el desarrollo de esta tesis y por encima de todo, por su disponibilidad y paciencia.

Un agradecimiento muy especial merece la comprensión, paciencia, el ánimo infundando y la confianza en mi depositada de mis padres y hermano.

Gracias a Blanca por su paciencia y solidaridad con este proyecto. Ha estado a mi lado compartiendo mis alegrías y angustias. Gracias por el tiempo que me ha concedido, un tiempo robado. Sin su apoyo este trabajo nunca se habría escrito y, por eso, este trabajo es también el suyo.

Y por supuesto, gracias a Bruno, que en todo momento me brindó su compañía.

Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo

y no en el resultado. Un esfuerzo total

es una victoria completa

(Mahatma Gandhi)



Don Manuel Gómez Fleitas, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Cantabria, Catedrático de Cirugía de la Universidad de Cantabria y Jefe de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado: **"Análisis de los factores que predicen la remisión de la Diabetes Mellitus Tipo 2 en pacientes obesos mórbidos tras bypass gástrico en Y-de-Roux"** que presenta el licenciado en Medicina **D. Rubén Gonzalo González**, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne, a mi juicio, la originalidad y contenidos suficientes para que pueda ser defendido y opte al Grado de Doctor por la Universidad de Cantabria.

Para que así conste, y a los efectos oportunos, firma la presente en Santander a 18 de Diciembre de 2015.

Dr. Manuel Gómez Fleitas

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	13
2	ESTADO ACTUAL.....	17
	<u>2.1. Obesidad mórbida y Diabetes Mellitus tipo 2</u>	
	2.1.1. Concepto.....	19
	2.1.2. Prevalencia.....	21
	2.1.3. Comorbilidades.....	24
	2.1.4. Síndrome metabólico.....	25
	2.1.4.1. Tejido adiposo e inflamación.....	27
	2.1.4.2. Inflamación del tejido adiposo y resistencia a la insulina.....	28
	2.1.5. Historia natural de la DM2.....	30
	2.1.6. Etiopatogenia de la DM2.....	32
	2.1.6.1. Resistencia a la insulina.....	33
	2.1.6.2. Incremento de la gluconeogénesis por el hígado.....	34
	2.1.6.3. Disfunción de las células β	35
	2.1.6.4. Eje entero-insular (descenso de incretinas).....	36
	2.1.6.5. Eje enteroencefálico-endocrino.....	38
	2.1.6.6. Factores genéticos.....	38
	2.1.6.7. Factores ambientales.....	40
	2.1.6.8. Memoria metabólica.....	40
	2.1.6.9. Factor mitocondrial.....	41
	<u>2.2. Cirugía Bariátrica</u>	
	2.2.1. Concepto.....	43
	2.2.2. Indicaciones.....	43
	2.2.3. Técnicas quirúrgicas.....	45
	2.2.4. By-pass gástrico.....	47
	2.2.4.1. Concepto.....	47
	2.2.4.2. Aspectos históricos.....	47
	2.2.4.3. Técnica actual.....	48

2.2.4.4. Complicaciones postoperatorias.....	50
2.2.4.5. Secuelas nutricionales.....	51
2.2.4.6. Estándares de calidad de resultados.....	52

2.3. Cirugía Metabólica

2.3.1. Concepto.....	55
2.3.2. Aspectos históricos.....	55
2.3.3. Indicaciones.....	57
2.3.4. Criterios de remisión.....	58
2.3.5. Técnicas quirúrgicas.....	59
2.3.5.1. Elección del procedimiento quirúrgico.....	60
2.3.6. By-pass gástrico.....	60
2.3.6.1. Complicaciones (metabólicas).....	61
2.3.6.2. Estándares de calidad de resultados (metabólicos).....	61
2.3.7. Algoritmo terapéutico de la DM2; abordaje según grado de control glucémico.....	63
2.3.7.1. Tratamiento médico de la DM2.....	63
2.3.7.2. Algoritmo terapéutico de la DM2.....	65
2.3.7.3. Algoritmo terapéutico de la DM2 + obesidad.....	66
2.3.8. ¿Es la cirugía metabólica coste-efectiva?.....	67

2.4. Efecto de la cirugía bariátrica en la DM2

2.4.1. Cirugía bariátrica y DM2.....	69
2.4.1.1. Efectividad de los diferentes procedimientos quirúrgicos.....	72
2.4.2. Efecto de la pérdida de peso en DM2.....	73
2.4.2.1. Pérdida de peso no quirúrgica.....	73
2.4.2.2. Pérdida de peso mediante cirugía.....	73
2.4.3. Efecto de la cirugía bariátrica en las cs-β.....	75
2.4.4. ¿Es la DM2 una enfermedad quirúrgica?.....	75
2.4.5. Otros beneficios de la cirugía bariátrica en pacientes DM2.....	76

2.5. Mecanismos de control de la DM2 tras el BPGYR.

Beneficios más allá de la pérdida de peso

2.5.1. BPGYR y la pérdida de peso.....	79
2.5.2. BPGYR y la restricción calórica.....	80
2.5.3. BPGYR y sensibilidad a la insulina.....	80
2.5.4. BPGYR y producción de glucosa hepática.....	81
2.5.5. BPGYR y $\text{cs-}\beta$.....	82
2.5.6. BPGYR y su efecto anatómico.....	83
2.5.6.1. Hipótesis del intestino posterior.....	83
2.5.6.2. Hipótesis del intestino anterior.....	84
2.5.7. BPGYR y cambios en el eje entero-insular.....	85
2.5.7.1. Incretinas: GLP-1 y GIP.....	86
2.5.7.2. No incretinas.....	88
2.5.8. BPGYR, los ácidos biliares y la detección de nutrientes..	89
2.5.9. BPGYR y la microbiota intestinal.....	89
2.5.10. Conclusión.....	91

2.6. Factores que predicen la remisión de la DM2 después del BPGYR

2.6.1. Historia natural de la DM2 ¿Cuándo operar?.....	93
2.6.2. Predictores de remisión de la DM2.....	94
2.6.3. DiaRem Score.....	95
2.6.4. Hiperglucemia refractaria tras BPGYR.....	98
2.6.5. Polimorfismos genéticos resultantes de la obesidad.....	99

2.7. Cirugía Metabólica: presente y futuro

2.7.1. Cirugía metabólica e IMC < 35 kg/m².....	101
2.7.2. Preguntas sin contestar.....	103
2.7.3. Líneas de investigación.....	105

3	HIPÓTESIS.....	107
4	OBJETIVOS.....	111
5	PACIENTES Y MÉTODO.....	115
	5.1. Análisis estadístico.....	125
6	RESULTADOS.....	127
	6.1. Estadística descriptiva	
	6.1.1. Estadística descriptiva general.....	129
	6.1.2. Características preoperatorias de la diabetes.....	131
	6.1.3. Seguimiento de la pérdida de peso.....	132
	6.1.4. Seguimiento de las comorbilidades.....	134
	6.1.5. Déficits nutricionales.....	135
	6.1.6. Seguimiento de la diabetes.....	135
	6.1.6.1. Tratamiento médico.....	137
	6.1.6.2. Marcadores bioquímicos.....	139
	6.1.6.3. Marcadores bioquímicos especiales.....	141
	6.1.6.4. Hipoglucemia tras la cirugía.....	142
	6.1.6.5. Recidiva de la DM2 tras la cirugía.....	142
	6.2. Estadística inferencial	
	6.2.1. Características preoperatorias.....	143
	6.2.2. Factores predictores de remisión de DM2 (corto plazo: un año).....	147
	6.2.2.1. Regresión logística.....	155
	6.2.2.2. Diseño Score.....	155
	6.2.3. Factores predictores de remisión de DM2 (largo plazo: cinco años).....	157
	6.2.3.1. Regresión logística.....	164
	6.2.3.2. Diseño Score.....	165

6.2.4. Hipoglucemia.....	167
6.2.5. Recidiva.....	169
6.2.6. Validación del sistema DiaRem Score.....	171
7 DISCUSIÓN.....	175
7.1. Remisión de la DM2 tras el BPGYR.....	179
7.2. Medicación y marcadores bioquímicos.....	180
7.3. Insulina, péptido C y cortisol.....	181
7.4. Factores predictores de remisión de DM2 a corto plazo (1 año).....	182
7.5. Factores predictores de remisión de DM2 a largo plazo (5 años).....	189
7.6. Hipoglucemia.....	191
7.7. Recidiva.....	192
7.8. Scores y validación DiaRem Score.....	193
7.9. Limitaciones de nuestro estudio.....	194
8 CONCLUSIONES.....	197
9 BIBLIOGRAFÍA.....	203

1. INTRODUCCIÓN

La obesidad constituye una enfermedad crónica de tratamiento médico difícil y con secuelas graves para el paciente si no se controla en sus fases iniciales. Es la epidemia del siglo XXI y está aumentando en gente cada vez más joven. La Organización Mundial de la Salud estima en el año 2014 que globalmente hay más de 1900 millones de adultos con sobrepeso (IMC >27), 600 millones de los cuales son obesos (IMC >30) (1).

La obesidad es un factor de riesgo importante para desarrollar Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), la cual ha aumentado rápidamente en las últimas décadas tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Representa una pandemia en expansión que contribuye notablemente al aumento de la morbi-mortalidad en todo el mundo (2).

Nos encontramos en la actualidad, en medio de dos epidemias estrechamente relacionadas: la obesidad y la DM2. Aproximadamente 240 millones de personas hoy en día en el mundo, presentan diabetes mellitus (90-95% son DM2) y se espera que se incremente hasta 380 millones de personas en el año 2025 (3). Por todo ello, ha surgido un nuevo término denominado "diabesity", introducido por Shafrir en 1992, para definir una única enfermedad (4).

Una parte sustancial de los costes de salud atribuidos a la obesidad están íntimamente relacionados con la DM2. El impacto socioeconómico de la DM2 y sus complicaciones implican al paciente, a sus familiares y a la sociedad (5). Es una enfermedad crónica que conlleva inexorablemente al deterioro de múltiples órganos siendo la causa más frecuente de ceguera en adultos, amputaciones de extremidades y fallo renal así como el principal factor de riesgo de enfermedad coronaria (6).

La prevención de esta epidemia a través de estilos de vida saludables, cambios en la alimentación, realización de ejercicio... debe ser la principal prioridad. Sin embargo, para aquellos que sufren de "diabesity" es importante la existencia de terapias efectivas. La pérdida de peso intencionada a través de dieta y ejercicio, está asociada con una disminución de las complicaciones y reducción de la mortalidad, no obstante, el mantenimiento del peso a largo plazo en aquellos individuos con DM2 es un objetivo difícil de alcanzar, más aún que en aquellos individuos obesos sin DM2 (7). Por otro lado, existe la evidencia de la reducción de complicaciones en DM2 con el estricto control de la hiperglucemia utilizando las terapias actuales, incluyendo dieta, ejercicio, cambios en el estilo de vida, uso de antidiabéticos orales e insulina, sin embargo, la

mayor parte de estos enfermos son controlados de forma inadecuada, y la remisión completa de la hiperglucemia y las alteraciones metabólicas asociadas es rara (8).

En los pacientes diabéticos con obesidad mórbida, la cirugía bariátrica se ha convertido en los últimos años, en la opción preferida y representa la terapia más efectiva, ya que logra tanto la pérdida de peso a largo plazo como la resolución de la mayoría de las co-morbilidades asociadas a la obesidad, entre ellas la DM2, normalizando frecuentemente los niveles de glucosa sin necesidad del uso de antidiabéticos tras la intervención (9).

La cirugía bariátrica ha evolucionado hasta convertirse en una modalidad de tratamiento caracterizado por un alto grado de seguridad y eficacia en la era actual. Las bajas tasas de mortalidad de este procedimiento han sido demostradas en diversos estudios, lo cual, ha ayudado a mejorar la aceptación de esta cirugía por la sociedad. Este tipo de cirugía gastrointestinal para el tratamiento de la diabetes es denominada en la actualidad como "cirugía metabólica" y estas siglas han sido adoptadas por varias sociedades de cirugía mayor como "The American Society for Metabolic and Bariatric Surgery" and "The International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disease" (10).

Sin embargo, no será hasta 2011 cuando una sociedad científica no quirúrgica (International Diabetes Federation) acuerde que la cirugía de la DM2 es eficaz, más barata que el tratamiento médico y se debe considerar como una opción de tratamiento alternativo eficaz en los algoritmos de tratamiento escalonado de la DM2 (11).

2. ESTADO ACTUAL

2.1. Obesidad mórbida y Diabetes Mellitus tipo 2.

2.2. Cirugía Bariátrica.

2.3. Cirugía Metabólica.

2.4. Efecto de la cirugía bariátrica en la DM tipo 2.

2.5. Mecanismos de control de la DM2 tras el BPGYR. Beneficios más allá de la pérdida de peso.

2.6. Factores que predicen la remisión de la DM2 después del BPGYR.

2.7. Cirugía metabólica: presente y futuro.

2.1.- OBESIDAD MÓRBIDA Y DIABETES MELLITUS TIPO 2:

2.1.1.- Concepto:

Obesidad:

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Instituto Nacional de Salud Americano (NIH) definen sobrepeso como aquellos individuos en los que el Índice de Masa Corporal (IMC), que se obtiene dividiendo el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura en metros, es mayor o igual de 30. El IMC no refleja necesariamente la proporción de peso corporal que es grasa, o la distribución de la grasa, ambos aspectos muy importantes porque influyen en el riesgo para la salud. Sin embargo, en la actualidad, a falta de una alternativa mejor, el IMC es aceptado internacionalmente para asignar a los individuos a diferentes grupos. La Sociedad Española para el Estudio de Obesidad (SEEDO) clasifica el sobrepeso y la obesidad como se expone en la siguiente tabla (tabla 1) (12). El incremento de riesgo de diabetes y enfermedad cardiovascular en la población Asiática ha provocado un descenso en los puntos de corte para la actuación del sistema público de salud.

Tabla 1.- Clasificación del peso corporal (SEEDO).

Grado de Obesidad	Valor del IMC (kg/m ²)
Peso insuficiente	<18.5
Normopeso	18.5-24.9
Sobrepeso grado I	25-26.9
Sobrepeso grado II (pre-obesidad)	27-29.9
Obesidad tipo I	30-34.9
Obesidad tipo II	35-39.9
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49.9
Obesidad tipo IV (extrema)	>50

Diabetes Mellitus:

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de desórdenes caracterizados por hiperglucemia. La American Diabetes Association (ADA) en su informe emitido en 1997 y ratificado por la Organización Mundial de la Salud en 1998 la ha definido como un desorden metabólico de etiología múltiple caracterizado por hiperglucemia crónica con cambios en el metabolismo de los carbohidratos, grasas y las proteínas, resultado de un defecto en la secreción y/o la acción de la insulina, que contribuye al desarrollo de complicaciones macrovasculares, microvasculares y neuropatías.

El informe de la ADA de 1997 supuso un adelanto en el tiempo del diagnóstico de la DM gracias a la simplificación de los criterios. Otro punto importante del informe es el cambio en la clasificación de la enfermedad. Se propone en ella que cada tipo de DM se defina según su etiología y no según su tratamiento (tabla 2). No obstante, tanto el informe de la ADA de 1997 como los posteriores, asumen que no siempre es posible con los conocimientos de los que ahora disponemos hacer esta división, y es probable que en lo que hoy entendemos como DM2 se engloben grupos de pacientes heterogéneos, con características fenotípicas y genotípicas diferentes y con distinto pronóstico y tratamiento.

Tabla 2.- Clasificación etiológica de la DM (ADA 1997, OMS 1998).

Tipo	Etiología
1.Diabetes Mellitus tipo 1	Inmunomediada; idiopática
2.Diabetes Mellitus tipo 2	Defecto en la secreción de insulina asociado con resistencia periférica a la insulina
3.Otros tipos específicos de DM	Defectos genéticos de la función de las células beta; defectos genéticos en la acción de la insulina; enfermedades del páncreas exocrino; endocrinopatías; inducidas por drogas o fármacos; infecciones; formas raras mediadas por procesos inmunes; síndromes genéticos asociados con diabetes
4.Diabetes Mellitus Gestacional	

Por definición se considera diabético a aquella persona que cumpla los requisitos que exponemos a continuación (tabla3). Estos criterios se deben confirmar repitiendo la prueba en un día distinto excepto que el paciente presente una hiperglucemia con descompensación metabólica aguda (13,14).

Tabla 3.- Criterios para el diagnóstico de diabetes.

1. HbA1c $\geq 6.5\%$. El test debe ser realizado en un laboratorio utilizando el método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) y estandarizado al ensayo Diabetes Control and Complications Trial.
2. Glucemia Plasmática Basal ≥ 126 mg/dl. Se define como aquella que se realiza tras 8h de ayuno.
3. Resultado del test oral de glucosa con 75 gr de glucosa ≥ 200 mg/dl. El test debe realizarse según describe la OMS, utilizando 75 gr de glucosa disueltos en 400 ml de agua.
4. Síntomas clásicos de DM (poliuria, polidipsia y pérdida inexplicable de peso) y una glucemia plasmática al azar ≥ 200 mg/dl. Es aquella que se realiza en cualquier momento del día sin considerar el tiempo desde la última comida.

“Diagnóstico de DM” ahora incluye el uso del nivel de Hb1Ac para el diagnóstico de la DM.

A pesar de la falta de consenso global sobre la HbA1c la ADA apuesta por incluirlo en el diagnóstico tanto de la diabetes como de una de las nuevas “*categorías de mayor riesgo de diabetes*”.

Existen unos estadios previos al diagnóstico de la diabetes en los que las cifras de glucemia basal a menudo están alteradas como resultado de una insulino-resistencia inicial. Estos pacientes suelen ser obesos, tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes que la población general y un mayor riesgo de complicaciones macrovasculares. Estas categorías denominadas como pre-diabetes se llaman ahora "categorías de mayor riesgo de diabetes" e incluyen HbA1c del 5,7% al 6,4%, así como de la glucosa basal alterada (GBA) y la tolerancia alterada a la glucosa (TAG) (tabla 4) (13,14).

Tabla 4.- Categorías de mayor riesgo de diabetes (14).

1. Glucemia Basal Alterada: aquellos pacientes cuya glucemia está entre 100-125 mg/dl.
2. Intolerancia a la glucosa: aquellos pacientes que tras TOG presentan una glucemia basal inferior a 126 mg/dl y glucemia a las 2h tras la sobrecarga oral de glucosa entre 140-199 mg/dl.
3. HbA1c entre 5,7-6,4%

2.1.2.- Prevalencia:

La obesidad ha alcanzado proporciones epidémicas a nivel mundial, y cada año mueren, como mínimo, 2,6 millones de personas a causa de la obesidad o sobrepeso. Aunque se consideraba un problema confinado a los países con altos ingresos, en la actualidad la obesidad también es prevalente en los países con ingresos bajos y medianos, sobretodo en el medio urbano. El rápido aumento de la prevalencia del sobrepeso y la obesidad se ha acompañado de un incremento igualmente veloz del número de pacientes con DM2, que también está afectando a la edad pediátrica (15).

Los factores implicados en el desarrollo y mantenimiento de un problema de salud como la obesidad son múltiples. Entre ellos destacan dos por su potencial modificación: la ingesta calórica y la falta de actividad física. Sin embargo, la tendencia del aporte energético es a descender, y a pesar de ello, los niveles de obesidad siguen aumentando, lo cual conduce a concluir que es el sedentarismo el principal determinante del incremento en la prevalencia de la obesidad (16).

Los últimos cálculos de la OMS indican (17):

- en 2014 había en todo el mundo aproximadamente 1900 millones de adultos (mayores de 18 años) con sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos.

- en 2014 alrededor del 13% de la población adulta mundial (11% de hombres y 15% de mujeres) eran obesos y el 39% (38% de hombres y 40% de mujeres) tenían sobrepeso.
- La prevalencia mundial de la obesidad se ha multiplicado por más de 2 entre 1980 y 2014.
- En 2013, más de 42 millones (6,7%) de niños menores de 5 años de edad tenían sobrepeso. En USA, el 32% de niños entre 10 y 17 años tienen sobrepeso y el 16% son obesos.

Afecta al 65% de la población de países como EE.UU, Australia, algunos de Europa, y otros tan diversos como México, Brasil y Sudáfrica. Sus consecuencias amenazan la salud y calidad de vida de millones de personas en todo el mundo, lo que además sobrecargará los gastos del sistema de salud de los diferentes países (figura 1).

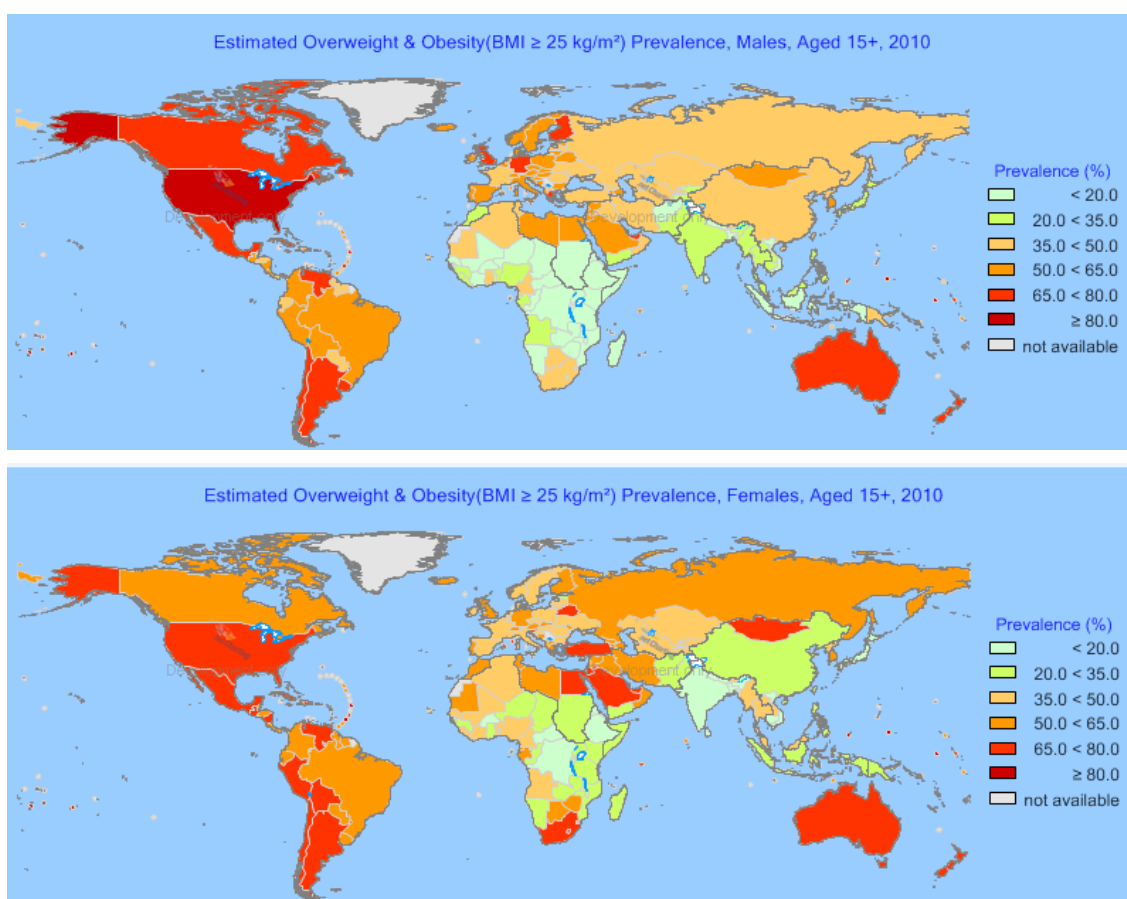


Figura 1.- Prevalencia estimada de sobrepeso en hombres y mujeres (2010) (18).

En el año 2000, la SEEDO publicó un estudio de la prevalencia de la obesidad en España que obtuvo como resultados una prevalencia del 14.5% (IC del 95%, 13,9-15,1%) en la población de 25 a 60 años. Fue más elevada en el colectivo femenino

(15.6%) que en el masculino (13.4%). El 39% de la población se tipificaba ponderalmente como con sobrepeso. La prevalencia de la obesidad aumentaba con la edad tanto en varones como en mujeres, observándose las proporciones más elevadas de varones y de mujeres obesos en el grupo de 55-65 años, el 21.6% en los varones y el 33.9% en las mujeres. La prevalencia de la obesidad fue más elevada en los subgrupos con nivel educativo más bajo tanto en varones como en mujeres, así mismo, era más elevada en las zonas rurales o en ciudades con una población inferior a 100.000 habitantes (19).

En España, el **sobrepeso infantil** tiene actualmente una de las mayores prevalencias de Europa. Datos recientes del Estudio de Crecimiento Español 2008 muestran que la tasa de sobrepeso en la población de niños, adolescentes y adultos jóvenes de 4-24 años ha aumentando un 10% en los últimos 20 años. Además, se estima que, en la actualidad, el 20% de los niños y adolescentes varones y el 15% en las mujeres jóvenes y adolescentes tienen sobrepeso y que el 5% de la población en este rango de edad son obesos, según criterios internacionales definidos por Cole en el año 2000. El estudio ALADINO, aun más reciente, muestra una obesidad alarmante en la niñez (6-9,9 años) en nuestro país: 30,8% tendrían sobrepeso u obesidad y 16,8% obesidad. Y este problema parece que se autoperpetúa debido a que un porcentaje significativo de los adolescentes que sufren de obesidad, desarrollarán la obesidad en la edad adulta (20).

El sobrepeso y la obesidad tienen graves consecuencias para la salud y el IMC elevado es un factor importante de riesgo de enfermedades crónicas, tales como enfermedades cardiovasculares, DM -que se ha transformado rápidamente en una epidemia global-, artrosis y algunos tipos de cáncer. El principal factor de riesgo para desarrollar DM2 es la obesidad, y el 90% de todos los pacientes con DM2 presentan sobrepeso y obesidad (21). The National Health and Nutrition Examination Survey III (1988-1994) demostró que el riesgo de desarrollar DM2 es del 50% con un IMC de 30 Kg/m² y más del 90% con un IMC ≥ 40 kg/m² (22).

En relación a **la diabetes**, la OMS informa, según los últimos cálculos (23):

- En el mundo hay más de 347 millones de personas con DM (90% DM2) y fallecen al año alrededor de 1,5 millones de diabéticos siendo la mortalidad el doble que en los pacientes no diabéticos.

- Se prevé que la diabetes se convierta en el año 2030 en la séptima causa mundial de muerte. Las muertes por diabetes aumentarán un 50% en los próximos 10 años y el 80% se produce en países de ingresos medios-bajos.
- Ha pronosticado que en el año 2030 la diabetes afectara a 370 millones de personas, lo que supone un aumento de un 114% con respecto a las últimas cifras publicadas por esta entidad, correspondientes al año 2000.

Por regiones, la más sacudida por esta enfermedad continuará siendo el sureste asiático (122 mill. DM) seguida del área del Pacífico (71 mill. DM) y el continente americano (67 mill. DM). En Europa aumentará la prevalencia actual, cifrada en 33 millones en 2000, hasta alcanzar los 48 millones de pacientes.

Las cifras globales de prevalencia en adultos oscilan entre el 4-7% muchos de ellos no diagnosticados. La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, de tal manera que la prevalencia puede llegar a superar el 20% en mayores de 75 años. Junto a éste, otro factor imparable que influye en el avance de esta enfermedad es el estilo de vida sedentario y la obesidad, especialmente entre los niños (24). Esto es un reto serio para la humanidad, por las consecuencias en la salud que tienen estos niños y adolescentes en el presente y los que padecerán en el futuro.

En España la prevalencia de DM2 en nuestro país se sitúa entre el 11-15% de la población adulta a partir de 30 años de edad, una cifra muy superior al porcentaje entre un 6-10% estimado hasta ahora, en parte porque han bajado los umbrales diagnósticos. La prevalencia de la DM en España es superior a la de otros países europeos o EE.UU, incluso teniendo en cuenta que alrededor del 50% de las personas con esta enfermedad permanece sin diagnosticar (25).

2.1.3.- Comorbilidades:

La obesidad mórbida (OM) es una enfermedad grave, causada por diversos factores genéticos y ambientales, que se asocia, a múltiples factores de comorbilidad que repercuten de forma muy importante en la cantidad y calidad de vida (26). Comparados con los adultos en normopeso, aquellos con obesidad mórbida presentan mayor riesgo relativo de padecer diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, asma, artritis y mala calidad de vida. En relación con el cáncer, la obesidad es responsable del 14% de todas las muertes por cáncer en hombres y del 20% en mujeres. La OM es responsable de un incremento del 52% de la tasa de mortalidad en

los hombres y del 62% en las mujeres respecto a sujetos con normopeso (27). Como consecuencia de todo ello, la mortalidad por cualquier causa se incrementa con el IMC.

La Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) sugiere dividir las comorbilidades asociadas a la obesidad en mayores y menores, según el riesgo vital o la repercusión sobre la calidad de vida, criterio útil tanto en la valoración de la indicación quirúrgica como en la evaluación de los resultados. Como comorbilidades mayores se describen: diabetes tipo 2, síndrome de apnea obstructiva del sueño/síndrome de hipoventilación obesidad, hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, osteoartropatía grave en articulaciones de carga y la dislipemia. Dentro de las comorbilidades menores se encuentran: colelitiasis, reflujo gastroesofágico, esteatosis hepática, alteraciones menstruales, infertilidad, incontinencia urinaria de esfuerzo, varices e hipertensión craneal benigna (28).

2.1.4.- Síndrome metabólico:

La resistencia a la insulina (RI) es el componente principal del llamado **Síndrome Metabólico** descrito por Reaven en 1988. Como la mayoría de las personas con factores de riesgo metabólicos son resistentes a la insulina, este concepto genera un término alternativo al de Síndrome Metabólico, que sería **Síndrome de Resistencia a la Insulina**. Asociada a factores de susceptibilidad genética condicionan una serie de alteraciones metabólicas.

El National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panell III report (29) propuso unos criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico, prácticos y de fácil aplicación clínica, que permiten identificar sujetos con alto riesgo para desarrollar DM2 y enfermedad cardiovascular. Entre ellos se considera que la obesidad central, valorada como la circunferencia de la cintura, es el criterio diagnóstico esencial, debido a la firme evidencia que asocia el tamaño de la cintura, tanto con el desarrollo de enfermedad cardiovascular como con la presencia de otros componentes del Síndrome Metabólico, y a la alta probabilidad de que sea el exceso de grasa intra-abdominal o visceral, más que el exceso de grasa subcutánea, el primer paso en la cascada etiológica del Síndrome Metabólico. Para completar el diagnóstico de este, se requiere, además del aumento del tamaño de la cintura, la presencia de 2 de los 4 siguientes componentes:

- Obesidad central (específica para cada grupo étnico: caucásicos): perímetro abdominal ≥ 94 cm en varones y ≥ 80 cm en mujeres. Si el IMC > 30 kg/m² se

puede asumir la presencia de obesidad central y no es necesario medir el perímetro abdominal.

- Dislipemia: caracterizada por ≥ 150 mg/dL de triglicéridos o tratamiento específico previo.
- Niveles de colesterol HDL: < 40 mg/dL en varones o < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento específico previo.
- Presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y diastólica ≥ 85 mmHg o a tratamiento específico para la HTA.
- Niveles de glucosa en sangre ≥ 100 mg/dL o DM2 previamente diagnosticada.

Además, el Síndrome Metabólico presenta una alteración en el estado protrombótico y proinflamatorio: incremento en la proteína C reactiva, alteraciones del fibrinógeno, exceso en la circulación de citoquinas como la IL-6, TNF α , moléculas de adhesión intracelular y de células vasculares, el factor VIII y de factores protrombóticos tales como el inhibidor del activador de plasminógeno, el dímero D y el fibrinopéptido A, además de la presencia de "stress" oxidativo, como es el caso del colesterol LDL oxidado y otros lípidos peroxidados (30). Esto pone en evidencia la vinculación fisiopatológica existente entre la obesidad troncular, el desarrollo de inflamación y el establecimiento de Síndrome Metabólico.

Hoy en día todavía se desconoce cuál es el mecanismo por el cual el aumento del tamaño de la cintura puede condicionar la aparición de Síndrome Metabólico. Por una parte se ha propuesto que el tejido adiposo visceral, en un intento del organismo de controlar el depósito de grasa corporal, aumenta la lipólisis aumentando la secreción de ácidos grasos a la vena porta por donde son conducidos directamente al hígado. Allí inducen un aumento de RI y el almacenamiento de lípidos en los hepatocitos. Sin embargo, otros autores han sugerido que es el desbordamiento de los ácidos grasos del tejido adiposo subcutáneo, como consecuencia de su incapacidad para almacenar el exceso de energía, el que favorece el aumento de la grasa intra-abdominal y de los depósitos ectópicos de grasa en el hígado, en el músculo y en los islotes pancreáticos. En cualquier caso, el exceso de tejido visceral es el que desencadena inicialmente el estado proinflamatorio, que favorece el establecimiento de una inflamación crónica de bajo grado o "metainflamación", el que conduce finalmente a la RI y la enfermedad cardiovascular. (31).

La DM2 es la punta del iceberg, que tiene en un primer estadio, algunas de las alteraciones ya mencionadas. Sin embargo, la curva de tolerancia a la glucosa aun es

normal en presencia de hiperinsulinemia y los individuos muchas veces tienen obesidad, con incremento en la relación cintura-cadera; en esta etapa, se inicia la aceleración del envejecimiento arterial (aterogénesis) y el incremento en la prevalencia de HTA. En un segundo estadio, ocurre una alteración en la tolerancia a la glucosa, con niveles postprandiales elevados, la producción hepática de glucosa se incrementa y el transporte de glucosa al interior de las células disminuye, pues empieza a ocurrir un déficit en la secreción de insulina. En un tercer estadio, la DM2 se hace clínicamente detectable y se incrementa la presencia de macroangiopatía y microangiopatía que ya ocurren en individuos con intolerancia a la glucosa, para aumentar en proporciones desmesuradas cuando la DM2 está mal controlada (figura 2) (32). Un paso muy importante encaminado a la comprensión de la DM2, el Síndrome Metabólico y la obesidad es la identificación de los genes de susceptibilidad comunes, cuyos mecanismos podrían llevar a establecer objetivos terapéuticos adicionales para el futuro diseño de fármacos.



Figura 2.- La DM2 es solo la punta del iceberg, siendo su base desde la genética hasta los factores ambientales.

2.1.4.1.- Tejido adiposo e inflamación:

El tejido adiposo normal está formado por adipocitos y en menor proporción por pre-adipocitos, linfocitos, macrófagos, fibroblastos y células vasculares. El tejido adiposo del sujeto obeso se caracteriza por presentar hipertrofia e hiperplasia de adipocitos y está infiltrado por un mayor número de macrófagos que el tejido adiposo de un sujeto normal. Es por ello, que la obesidad está asociada a un estado de inflamación sistémica crónica que es el principal factor etiológico en el desarrollo de la resistencia a la insulina, de la diabetes, arterioesclerosis, esteatosis hepática y asma (33). Este estado inflamatorio se considera un desorden del sistema inmune innato y adaptativo (los macrófagos y las cs T son mediadores centrales de la inflamación en la obesidad) (34).

La respuesta inflamatoria se dispara no solo por estímulos exógenos (traumatismos o infecciones) sino también por estímulos endógenos (productos de necrosis celular y apoptosis entre otros). Los ácidos grasos libres representan un importante ejemplo, están elevados en la obesidad y son el principal ligando de los receptores Toll-like, reguladores centrales de la respuesta inmune innata. Es por ello, que la respuesta inflamatoria en la obesidad es de bajo grado y progresa muy lentamente y debido a esta sobrecarga metabólica crónica, tiene lugar una intersección entre el metabolismo y la inmunidad incrementando el riesgo de dañar múltiples sistemas, incluyendo a aquellos involucrados en la homeostasis de la glucosa (35).

A nivel molecular, las vías de señalización intracelular que rigen la inflamación y la homeostasis de la glucosa comparten múltiples mediadores. A nivel celular, los adipocitos y los macrófagos –que intervienen en este estado inflamatorio- están estrechamente relacionados y evolucionaron probablemente a partir de una célula precursora común, una prueba más de la evolución paralela de la inflamación y el sistema metabólico. ¿Cuál es la explicación lógica de esta relación evolutiva? La respuesta inmune y la respuesta inflamatoria requieren un gran gasto de energía y por lo tanto, coevolucionaron con el fin de aprovechar al máximo los recursos energéticos disponibles. Durante nuestra evolución, el stress fisiológico se producía en la mayor de las veces por lesiones traumáticas o infecciosas y esto requería una respuesta inflamatoria vigorosa. Este stress, en los últimos 1-2 millones de años de evolución de los primates, estaba probablemente asociado con una ingesta calórica reducida, por lo que era una prioridad el mantenimiento de niveles adecuados de glucosa en sangre (36). Esto sugiere la existencia de un mecanismo que logra, tanto una respuesta inflamatoria vigorosa como una propensión a la resistencia a la insulina y proporciona una explicación evolutiva de la emergente epidemia de “diabesity”.

2.1.4.2.- Inflamación del tejido adiposo y resistencia a la insulina:

Hasta hace una década, el tejido adiposo se consideraba un mero almacén de grasa, sin embargo, ahora se sabe que sus componentes sintetizan y secretan unos péptidos bioactivos que desempeñan una función esencial en la homeostasis energética y vascular y en la inmunidad. En condiciones normales existe una comunicación contrarregulada entre los componentes celulares del tejido adiposo, y la disfunción metabólica es el resultado del desbalance entre estos factores.

La hipertrofia de los adipocitos que tiene lugar en la obesidad conlleva un aumento en la producción por parte de los mismos y de otras células presentes en el tejido adiposo (fracción estromo-vascular) de una serie de adipocinas, quimiocinas, citocinas proinflamatorias como TNF- α , IL-6, IL-1, CCL2 entre otros (37). El aumento en la producción de estas moléculas desencadena efectos locales a nivel del endotelio que conduce a un incremento en la producción de moléculas de adhesión (VCAM e ICAM) y en la permeabilidad vascular y, en última instancia, en un aumento en la infiltración de monocitos y la acumulación de macrófagos. A su vez, dichos macrófagos producen más factores quimiotácticos atrayentes de otros macrófagos, lo que se convierte en un auténtico círculo vicioso que perpetuará el estado proinflamatorio (37). Una vez que se han iniciado, estas cascadas proinflamatorias se perpetúan mediante la reciproca interacción entre los adipocitos inflamados y los macrófagos. Algunas de las adipocinas secretadas en exceso, por el tejido adiposo, son quimioatrayentes de monocitos y favorecen el reclutamiento de macrófagos secretores de citoquinas proinflamatorias. Esto provoca un aumento en la proporción de macrófagos reclutados, secretores de citoquinas proinflamatorias, frente a los macrófagos residentes, secretores de citoquinas antiinflamatorias. Todo este fenómeno sucede con mayor intensidad en la grasa visceral que en la subcutánea, se correlaciona con el tamaño inicial del adipocito y con el índice de masa corporal y se reduce con la pérdida de peso tras cirugía bariátrica.

Algunos autores sostienen la teoría de que es la muerte de los adipocitos la que atrae a los macrófagos para remodelar el tejido adiposo eliminando las células muertas y “retirando” su contenido lipídico potencialmente citotóxico (38). La muerte de los adipocitos es bastante frecuente en la obesidad y ha sido relacionada con la hipoxia que tiene lugar cuando el tejido adiposo se expande en un periodo breve de tiempo (39). En este sentido, se ha demostrado recientemente que la hipoxia podría participar activamente en el desarrollo de inflamación asociada a la obesidad, con un papel notable en la alteración de la secreción de adipocinas, el aumento en la expresión de genes proinflamatorios y la muerte de los adipocitos (40).

La elevación de las citocinas proinflamatorias que tiene lugar en la obesidad origina un aumento de la lipólisis y una disminución de la capacidad del tejido adiposo para acumular triglicéridos. Esto se traduce en un aumento de los ácidos grasos libres circulantes y su depósito en forma de triglicéridos en el músculo y en el hígado, lo que agrava el estado proinflamatorio y contribuye significativamente al aumento de la resistencia a la insulina (41).

El aumento en la acumulación de macrófagos en el tejido adiposo desempeña un papel determinante en el incremento de mediadores de inflamación que –con el mayor grado de estrés oxidativo, hipoxia, lipólisis y resistencia a la insulina, junto a la alteración en el perfil secretor de adipocinas– tendrá como posible consecuencia la aparición de enfermedades cardiovasculares, diabetes mellitus de tipo 2 y cáncer, entre otras patologías (41).

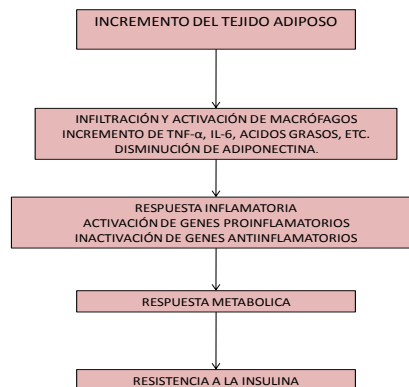


Figura 3.- Inflamación del tejido adiposo y resistencia a la insulina.

2.1.5.- Historia Natural de la DM2:

La DM2 es una enfermedad de presentación muy diversa, con alteraciones genéticas que definen la edad de su aparición clínica y la importancia relativa de sus alteraciones en relación con factores ambientales (alimentación y obesidad). Los casos de DM2 con alteración monogénica son raros y se presentan desde el nacimiento hasta la adolescencia; en ellos el factor obesidad es secundario. En las formas del adulto la influencia del medio ambiente cobra mucha mayor importancia (figura 4) (42).

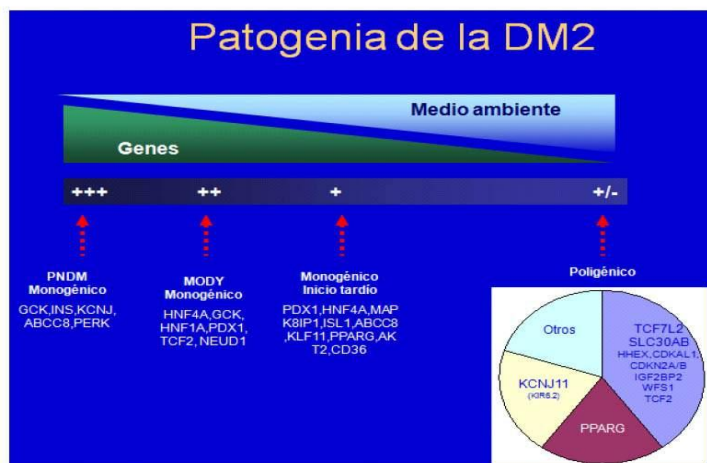


Figura 4.- A medida que la edad avanza los factores ambientales que predisponen a resistencia a la insulina, cobran fuerza, caso contrario ocurre en los individuos más jóvenes donde la génesis de su Resistencia a la Insulina es de índole genética.

La historia natural de la DM2 del adulto se caracteriza por ser poligénica, con una progresiva disminución de la secreción de la insulina asociada a la alteración paulatina del control de la glicemia. En estos casos, el defecto genético obedece a mecanismos no tan claros asociados a predisposición genética en la que se han logrado identificar algunos genes de riesgo (genes candidatos) que podrían condicionar parcialmente el fenotipo del individuo.

Desde el punto de vista del mecanismo fisiopatológico, en la DM2, es posible observar tres fases bien definidas (figura 5) (43):

- Aparición de un estado de resistencia periférica a la insulina, generalmente asociada a valores de normoglicemia.
- Una segunda fase asociada a una resistencia a la insulina más marcada a nivel de tejidos periféricos (músculo, tejido adiposo) donde existe una sobreproducción de insulina que no alcanza a controlar la homeostasis de glucosa (hiperglucemia postprandial).
- Una fase final, asociada a una declinación en el funcionamiento de las células beta del páncreas, donde disminuye la síntesis de la hormona.

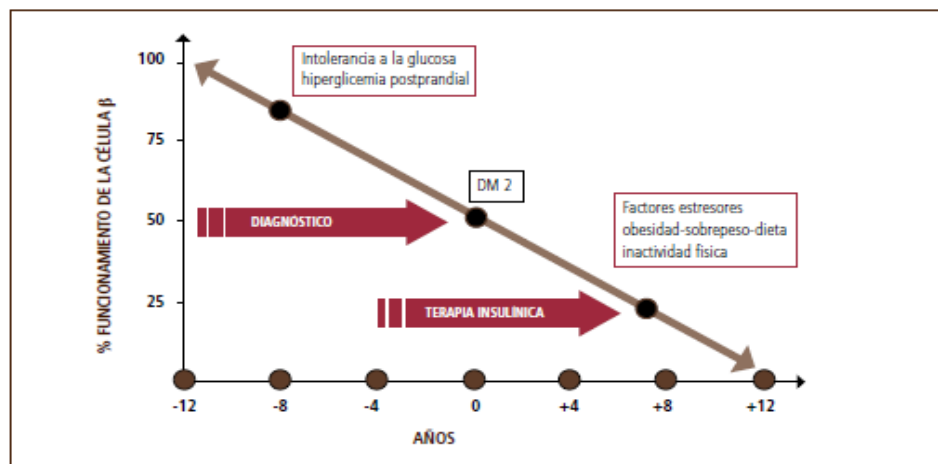


Figura 5.- Temporalidad en la aparición de DM2; el fenotipo diabético progresa a medida que las funciones de las células β declinan.

El análisis de genes candidatos y regiones amplias del genoma en estudios de DM2, han experimentado un avance sustancial en los últimos años (44). La utilización de cualquier diseño de estudio como los familiares (analizan desequilibrio de ligamiento entre los genes), de casos afectados y controles o poblaciones ampliadas (scanning genético) han llegado al consenso de que el fenotipo diabético es la consecuencia de la interacción balanceada entre genes asociados a la resistencia a la insulina y otra amplia familia de genes asociados a la disfunción β pancreática (figura 6) (43).

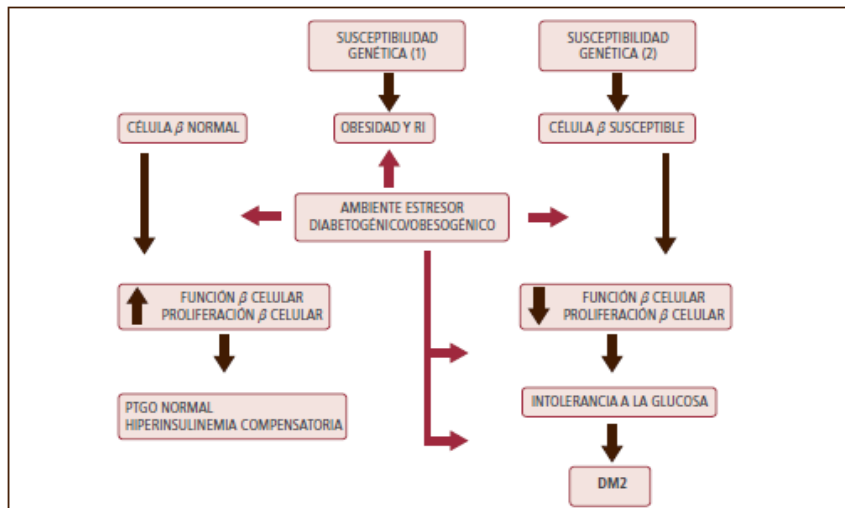


Figura 6.- Predisposición genética para desarrollar DM2: (1) Genes asociados a la resistencia a la insulina y obesidad; (2) Genes asociados a disfunción β pancreática.

2.1.6.- Etiopatogenia de la DM2:

La etiopatogenia de la DM2 es multifactorial, e intervienen factores genéticos y ambientales. Desde el punto de vista fisiopatológico presenta 3 alteraciones más o menos constantes. Pero se han identificado hasta 8 mecanismos que pueden condicionar hiperglicemia (45):

- **Resistencia periférica a la insulina:** los tejidos del organismo no responden a la insulina y la glucosa no es captada por la célula. Como compensación se produce más insulina por las células beta (cs β).
- **Resistencia central a la insulina:** incremento de la gluconeogénesis por el hígado.
- **Alteración de la secreción de insulina:** incapacidad de las cs β del páncreas para producir la insulina suficiente provocado por la exposición prolongada a la hiperglucemia (suele ocurrir a los 10 años del diagnóstico).

- Disminución del efecto de las incretinas.
- Incremento de la lipólisis.
- Incremento en la reabsorción tubular de glucosa en el riñón.
- Disfunción en los neurotransmisores cerebrales.
- Incremento de la secreción de glucagón por las células alfa del páncreas.

En las formas poligénicas de la enfermedad, que son las más frecuentes (más del 90%), estos factores genéticos, ambientales y fisiopatológicos interactúan entre sí, aunque no se conoce de qué manera. La alteración de la adaptación de las células β a la situación de resistencia a la insulina en determinadas situaciones, en pacientes con predisposición genética para padecerla, precipitaría la enfermedad.

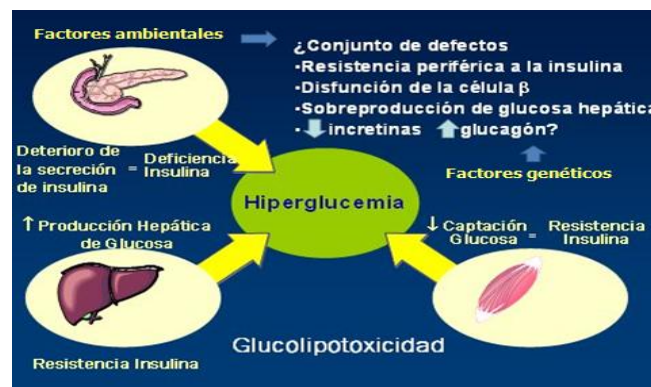


Figura 7.- Fisiopatología de la obesidad y la DM2.

2.1.6.1.- Resistencia a la insulina:

Según el Consenso del Grupo de Trabajo Resistencia a la Insulina de la Sociedad Española de Diabetes, entendemos por RI la disminución de la capacidad de la insulina endógena y exógena para ejercer sus acciones biológicas en los tejidos diana a concentraciones que son eficaces en los sujetos no diabéticos. Los niveles elevados de insulina facilitan una serie de situaciones que incrementan el riesgo vascular, que incluyen: DM2, obesidad, dislipemia, HTA, etc. Es un hecho constante en la DM2, puede existir durante años antes del inicio de la enfermedad, lo que justifica que los pacientes puedan presentar complicaciones al diagnóstico de ésta, y predice el inicio de la diabetes.

De manera clásica se ha descrito que la RI podría deberse a una alteración situada a cualquier nivel del receptor de insulina (todos estos mecanismos propuestos sólo logran explicar una parte del fenómeno, o son aplicables a un determinado fenotipo del diabético) (43):

- Eventos pre-receptor: anticuerpos anti-receptor, anticuerpos anti-insulina.
- Fenómenos a nivel del receptor de insulina: mutaciones aberrantes y alteraciones que condicionan la funcionalidad del receptor.
- Alteraciones a nivel de post-receptor (la más frecuente y la que explicaría la mayor parte de las alteraciones que forman este síndrome): presencia de variantes genéticas asociadas a señalización intracelular alterada, alteraciones a nivel de complejos enzimáticos y anomalías tanto en la síntesis de glucotransportadores, como en su expresión a nivel de membrana celular, antagonismo a la acción de la insulina por adipocitocinas derivadas del tejido adiposo, como leptina, adiponectina, resistina y TNF- α , antagonismo por sustratos circulantes, aumento del estrés oxidativo asociado a la disfunción endotelial y alteraciones del metabolismo de la glucosa (glucólisis).

La RI se manifiesta sobre todo en los tejidos periféricos como el músculo y el tejido adiposo, por una baja tasa de captación y oxidación de las moléculas de glucosa. El mecanismo compensador asociado a la hiperinsulinemia se traduce en el evento por el cual el individuo es capaz de mantener una tolerancia normal a la glucosa durante periodos finitos de tiempo, cuando dicho mecanismo de control homeostático es insuficiente (probablemente por causas asociadas a defectos de la secreción hormonal por parte de las células β), sobreviene la intolerancia a los hidratos de carbono y, en consecuencia, la aparición de la DM2.

2.1.6.2.- Incremento de la gluconeogénesis por el hígado:

La movilización anormal de ácidos grasos originados en el tejido adiposo, provoca una sobrecarga en la función hepática, agravada por el exceso de producción de citoquinas en el hígado, que ocurre por la acumulación de grasa en este órgano, condicionando la llamada esteatohepatitis no alcohólica. El exceso de ácidos grasos que fluyen al hígado causa un incremento en la síntesis de VLDL y en última instancia LDL (43).

Existe un incremento en la gluconeogénesis hepática junto a una disminución de la síntesis de glucógeno y a un incremento de la glucogenolisis. Estos fenómenos se deben tanto a la reducción de la actividad insulínica como al incremento relativo en la concentración de glucagón plasmático. Para entender la importancia de las acciones hormonales sobre el hígado es necesario recordar que el drenaje venoso del páncreas

va directamente a la circulación portal. Además el hígado recibe una concentración de insulina y glucagón mucho mayores que las existentes en la circulación periférica (43).

Durante la curva de tolerancia a la glucosa en pacientes con DM2 la secreción de insulina disminuye a pesar del incremento en los niveles de glucosa, en tanto que los niveles de glucagón persisten sin tener alteración.

2.1.6.3.- Disfunción de las células β :

La RI, en una primera fase, estaría compensada por un aumento de la secreción pancreática de insulina (hiperinsulinemia compensadora), que estimulando la utilización periférica de glucosa y disminuyendo la producción de glucosa hepática mantendría la euglucemia. A lo largo del tiempo este mecanismo fracasa. La función de las células β se deteriora progresivamente por un mecanismo aun desconocido.

Hay opiniones divididas en relación a la contribución relativa de una disminución en la masa de células β contra un defecto intrínseco en la maquinaria secretora (46). Entre los factores causales, claramente existe una multiplicidad de eventos y mecanismos que regulan procesos muchas veces inseparables tales como la proliferación celular y la apoptosis de la célula β . Recientemente, varias publicaciones han confirmado de forma convincente, la reducción en la masa de células β como factor etiológico, y que sería el mecanismo fundamental en el fracaso de la célula para producir suficiente insulina. Sin embargo, a pesar de que esta destrucción de la célula β es un factor etiológico importante en el desarrollo y la progresión de la enfermedad, no es menos cierto que también hay evidencia concreta que indica que existe un defecto secretorio intrínseco. De este modo, sólo en una minoría de pacientes diabéticos existiría un solo factor etiológico subyacente al fracaso de la célula β .

Como hemos dicho, en el desequilibrio entre apoptosis y regeneración de las células β pueden intervenir varios factores, y entre ellos se barajan fundamentalmente los 3 siguientes:

1. El depósito de material amiloide secretado por las células β : el polipéptido amiloide (amylin) es cosecretado con la insulina, aumentando en el páncreas de muchos pacientes con DM2. Este incremento disminuye la captación de glucosa e inhibe la secreción endógena de insulina. Se sugiere que pequeños agregados de esta sustancia son citotóxicos a través de la producción de radicales libres.

2. Lipotoxicidad: esta hipótesis, que ha visto un importante crecimiento en los últimos años, considera a la hiperglicemia, a la RI y a la disfunción beta pancreática como secundaria frente al efecto agresivo que tendrían los lípidos, la lipotoxicidad y el depósito ectópico de grasa (47). La acumulación de ácidos grasos libres inhibe la secreción de insulina, así como el paso de proinsulina a insulina.
3. Glucotoxicidad: la hiperglicemia se ha considerado como el factor primario que causa RI asociado a la obesidad y a la pérdida progresiva de la funcionalidad de la célula β pancreática.

En la gran mayoría de los pacientes con DM2 suele presentarse el efecto gluco y lipotóxico casi en forma simultánea. La evidencia más actual sigue indicando que ambos procesos son muy relevantes, que la lipotoxicidad tendría un papel más preponderante en la RI y que la glucotoxicidad sería un factor absolutamente importante en la disfunción de la célula β .

2.1.6.4.- Eje entero-insular (descenso de incretinas):

La obesidad produce alteraciones significativas en el balance de una serie de péptidos implicados en la síntesis, secreción y regulación de la insulina. Son las llamadas incretinas. El tracto gastrointestinal juega un papel importante en la homeostasia energética y existe evidencia de que las hormonas gastrointestinales están implicadas en la regulación de la homeostasia de los carbohidratos. El tracto gastrointestinal puede albergar los mecanismos fundamentales para entender la fisiopatología de la DM2. Se han propuesto dos hipótesis para explicar cuál es el efecto anatómico esencial (este efecto se ha observado tras la realización de bypass gastrointestinal en pacientes DM2):

- Hipótesis del intestino posterior: las células L del íleon distal, en contacto con los nutrientes, secretan las hormonas "incretinas" (GLP-1) y PYY que a su vez aumentan la secreción de insulina.
- Hipótesis del intestino anterior: la exposición de la comida a la acción hormonal del antro gástrico, duodeno y yeyuno próxima, aumenta la secreción de alguna "señal desconocida" que induce la resistencia a la insulina y la DM2. Esta demostración sugiere que la exclusión duodenal previene la secreción del algún factor "anti-incretina" que puede estar implicado en la patogénesis de la

diabetes y que estaría aumentado en ésta. Esta hipótesis caracteriza a la DM2 como una enfermedad con un componente de disfunción duodenoyeyunal.

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 interviene en la homeostasis metabólica. Las principales hormonas gastrointestinales que se relacionan con la DM2 son (48):

- Incretinas: GLP-1 y GIP:

GLP-1 (glucagon-like péptido 1): en condiciones fisiológicas, la GLP-1 secretada por las células L del íleon terminal, actúa inhibiendo la acción del glucagón, reduciendo la producción de glucosa por el hígado, aumentando la secreción de insulina, disminuyendo el vaciamiento gástrico, induciendo saciedad e y estimula el crecimiento y la diferenciación de las células β pancreáticas, lo que favorece la regeneración pancreática. Se han determinado unos niveles más bajos en pacientes con DM2 en comparación con sujetos control. El papel terapéutico de GLP-1 en la DM2 se ha demostrado en base a la acción hipoglucemiante de los análogos de GLP-1 (exenatida, liraglutida) y los inhibidores de DPP-IV (enzima responsable de la degradación endógena de GLP-1). Múltiples estudios han demostrado el incremento en la secreción de la hormona GLP-1 después del BPGYR; un aumento superior al que se produce tras una pérdida de peso equivalente, obtenida tras la colocación de una banda gástrica o la pérdida de peso asociada al tratamiento dietético.

GIP (polipéptido inhibidor gástrico): es secretado por las células K del duodeno-yeyuno y estimula la secreción y liberación de insulina en las células β pancreáticas. Existen pocos trabajos sobre la hormona GIP, aunque se piensa que está aumentada en pacientes DM2 lo que conlleva a un estado de hiperinsulinemia que va a dar lugar a una resistencia a la insulina.

En pacientes con DM2 el efecto de las incretinas está disminuido por mecanismos todavía desconocidos. Se cree que la disminución de la actividad insulínica del GIP es debido a un defecto en la expresión y regulación de los receptores de GIP sobre las $\text{cs-}\beta$. Los niveles de GIP en DM2 son normales con respecto a sujetos sin DM2, pero la administración exógena no incrementa la secreción de insulina, lo que sugiere una

resistencia al GIP en pacientes DM2. Sin embargo, los niveles de GLP-1 están disminuidos en la obesidad y en la DM2 y a diferencia del GIP, los tejidos diana responden normalmente cuando los niveles GLP-1 se restauran.

2.1.6.5.- Eje enteroencefálico-endocrino:

El eje enteroencefálico-endocrino se basa en los patrones de activación de la respuesta del sistema nervioso central a la ingesta. En los pacientes diabéticos, existe una alteración en este sistema:

Péptido YY (PYY): es co-secretado con el GLP-1 por las células L del íleon terminal en respuesta a la llegada de alimentos principalmente ricos en grasas. En otras funciones, actúa a nivel periférico reduciendo la lipólisis y con ello la concentración de ácidos grasos libres en la sangre que conlleva un aumento de la sensibilidad a la insulina. Sus niveles se encuentran disminuidos en pacientes obesos y aun más en DM2.

Grelina: conocida como la hormona del hambre. Se produce en las células P/D1 del fundus gástrico y el duodeno y actúa sobre el duodeno estimulando el apetito. Sus receptores se expresan en los islotes pancreáticos donde inhibe la secreción de insulina por un mecanismo paracrino desconocido. Los niveles séricos de grelina son inversamente proporcionales al peso corporal.

2.1.6.6.- Factores genéticos:

Aunque todavía no se han identificado los genes principales para esta enfermedad, hay gran evidencia a favor de una fuerte predisposición genética en su patogenia, como la concordancia para padecerla en gemelos monocigotos (89-90%), el aumento del riesgo en grupos familiares, así como las diferencias entre grupos étnicos (49).

El estudio genético resulta complicado por no seguir un patrón mendeliano definido. Se está rastreando toda la amplitud del genoma en busca de mutaciones o polimorfismos relacionados con la DM2. Cada genotipo no tiene una expresión fenotípica única y muchos genotipos pueden dar lugar a un fenotipo muy parecido. La búsqueda de los distintos genes implicados en la patogenia de la DM2 se ha centrado en genes que codifican proteínas implicadas en el desarrollo pancreático, síntesis, secreción o acción de la insulina.

1. Desarrollo pancreático y función de las células β : algunos de los *loci* que contribuyen al riesgo de desarrollar DM2 se encuentran en genes que actúan en

el desarrollo pancreático y la síntesis de insulina: TCF7L2, SLC30A, HHEX/IDE y KCNJ11. El riesgo atribuible a esta asociación es del 70%.

2. Secreción de insulina: una variante genética del TCF7L2 se estima en un riesgo de padecer DM2 del 21%. Además, tienen mayor riesgo de progresión desde la alteración de la tolerancia a la glucosa hacia la DM2 respecto de aquellos que no tienen dicha variante.
3. Receptor de la insulina: se han identificado en un 1-5% de los pacientes con DM2 mutaciones en el receptor de la insulina, sin embargo, se asocian con leves alteraciones.
4. Genes de los sustratos del receptor de insulina (IRS-1 y IRS-2): aunque algunos datos sugieren relación con RI, su elevada prevalencia en sujetos sanos no apoya su relación como factor determinante en el desarrollo de la DM2.
5. Los receptores β adrenérgicos: el sistema adrenérgico moviliza la energía almacenada en los triglicéridos de los adipocitos. Los β 3 se sitúan en el tejido adiposo, el músculo y el tracto gastrointestinal. Mutaciones en los genes de dicho receptor incrementa el riesgo de obesidad, inicio precoz de DM2 y resistencia a la pérdida de peso.
6. PI 3-quinasa: la mutación del gen de la enzima PI-3 quinasa se asocia a una reducción significativa de la sensibilidad a la insulina.
7. Otros genes candidatos: el descenso de la respuesta de la insulina en la DM2 se debe probablemente a un defecto de alguna de las enzimas intracelulares que actúan en el metabolismo de la glucosa (glucógeno-sintasa). De forma que existe una asociación entre un polimorfismo del gen de la glucógeno-sintasa y la presencia de DM2, HTA y RI. Además, una disfunción en el gen del TNF- α predispone a la inmuno-resistencia asociada a la obesidad.

Recientemente se ha visto que es probable que un nuevo miembro de la familia de las citocinas TNF- α , denominado TRAF6, puede ejercer un papel patogénico importante en la RI y, en particular, en la lesión vascular que ocurre a lo largo de la historia natural de la enfermedad por actuar no sólo en la apoptosis y regulación inmune, sino también en la biología vascular.

Varias evidencias sugieren, además, que el estrés del retículo endoplásmico (RE) puede intervenir sobre la muerte de las células β . Si una célula grasa recibe demasiados alimentos, el RE se sobrecarga y acciona un proceso llamado respuesta revelada de la proteína (UPR); este proceso es una de las muchas respuestas celulares

que activan las proteínas que aumentan la inflamación, causan RI y pueden dar lugar a la muerte de la célula. La UPR tendría una función sobre estas células en las situaciones de estrés crónico (disfunción de las células β y apoptosis).

2.1.6.7.- Factores ambientales:

Los factores medioambientales ejercen un importante papel en la aparición de la DM2 (49):

- **Obesidad:** la relación entre la obesidad central y la DM2 es evidente, por lo que se tiende a hablar de diabesidad, siendo muy importante en la edad infantil por el riesgo de desarrollar DM2. Se asocia a la mayor parte de DM2, y el riesgo de padecerla aumenta en relación con el grado de obesidad y la distribución de la grasa (obesidad central) por la relación que tiene con la RI. Al tejido graso se le considera un verdadero órgano endocrino en el que se sintetizan una serie de sustancias denominadas adiponectinas que se correlacionan estrechamente con la RI y con la pérdida de función de las células pancreáticas.
- **Edad:** aumenta significativamente con la edad y está en relación con la disminución progresiva de la sensibilidad a la insulina.
- **Cambios alimentarios:** está relacionada con hábitos dietéticos inadecuados, como el incremento de un gran número de calorías y el consumo de colesterol, de grasas saturadas y de alimentos con elevado índice glucémico.
- **Actividad física:** puede mejorar la RI a través de la regulación del transporte de la glucosa en el músculo por incrementar las concentraciones de GLUT4. Reduce el riesgo para desarrollar DM2, mejora el metabolismo lipídico y ayuda a perder y mantener el peso.

2.1.6.8.- Memoria metabólica:

El control intensivo temprano de la glicemia reduce el riesgo de complicaciones micro y macrovasculares de la DM2. Los datos epidemiológicos y prospectivos respaldan la existencia de una influencia a largo plazo del control metabólico inicial sobre la evolución clínica posterior. Este fenómeno se denomina "memoria metabólica" y sugiere la necesidad de un tratamiento enérgico temprano destinado a "normalizar" el control metabólico para reducir los efectos nocivos de las proteínas glicosiladas y disminuir las especies reactivas, las cuales tienen un impacto directo sobre el DNA

mitocondrial generando cambios epigenéticos que se podrían perpetuar en generaciones futuras (50).

2.1.6.9.- Factor mitocondrial:

Las mitocondrias son el embudo metabólico de las células, son las organelas donde se produce la energía de todo el organismo. Un mecanismo importante para la RI, es el fenómeno de disfunción mitocondrial: el exceso de ácidos grasos en la circulación provoca un daño mitocondrial que provoca una reducción en el número de mitocondrias, produce un incremento en el nivel de ácidos grasos intracelulares, determinando en última instancia la supresión del transporte de glucosa inducida por insulina (51).

2.2.- CIRUGÍA BARIÁTRICA:

2.2.1.- Concepto:

El término bariátrica fue adoptado hacia 1965 y consta del prefijo griego baro = peso y el sufijo iatros = los que practican medicina. Asociado a la palabra cirugía se refiere a la cirugía de la obesidad. La cirugía para resolver la obesidad no es una cirugía de conveniencia o con finalidades estéticas, si no que se trata de un conjunto de técnicas quirúrgicas, alguna de ellas muy complejas, destinadas a resolver una enfermedad importante, de ahí que su indicación, realización y control posterior requiera de una rigurosidad extrema. En caso contrario las complicaciones pueden ser importantes.

Sin embargo, la pérdida de peso es solo uno de los resultados que se obtiene con este tipo de cirugía. La cirugía bariátrica está asociada con otros beneficios para la salud incluyendo la mejoría y/o resolución de la hiperglucemia, hiperlipidemia, tensión arterial, SAHOS y mejoría de la calidad de vida.

2.2.2.- Indicaciones:

A partir de 1991, un comité de expertos del NIH consideró que un paciente con obesidad debería ser candidato a cirugía bariátrica cuando el IMC fuese $> 40\text{kg/m}^2$ o $> 35\text{ Kg/m}^2$ y coexistieran problemas médicos serios (comorbilidades mayores) (tabla 5) (52). En el consenso sobre cirugía bariátrica publicado en 2004 se considera que además de estas condiciones mínimas, los pacientes deben reunir una serie de requisitos adicionales que garanticen el éxito a largo plazo de la cirugía. Recomendaciones similares fueron aprobadas en la Guía Europea Interdisciplinar de cirugía bariátrica en 2007. Estos criterios de selección son (28):

- Edad: 18-65 años.
- IMC: $> 40\text{ kg/m}^2$ o $> 35\text{ kg/m}^2$ con comorbilidades mayores asociadas, susceptibles de mejorar tras la pérdida ponderal. Desde un punto de vista práctico, es razonable considerar una indicación quirúrgica, aquellos pacientes con DM2 difícil de tratar o mal controlada en relación con la obesidad o aquellos que conjuntamente con la DM2, presentan otras comorbilidades relacionadas con el exceso de peso que empeoran su pronóstico.
- OM establecida al menos 5 años

- Fracasos continuados a tratamientos conservadores.
- Estabilidad psicológica.
- Ausencia de trastornos endocrinos que sean causa de la OM.
- Ausencia de abuso de alcohol o drogas.
- Ausencia de alteraciones psiquiátricas mayores, retraso mental y trastornos del comportamiento alimentario.
- Capacidad para comprender los mecanismos por los que se pierde peso con la cirugía y entender que no siempre se alcanzan buenos resultados.
- Comprender que el objetivo de la cirugía no es alcanzar el peso ideal.
- Compromiso de adhesión a las normas de seguimiento tras la cirugía.
- Consentimiento informado oral y escrito.
- Las mujeres en edad fértil deberían evitar la gestación al menos durante el primer año postcirugía.

El paciente y sus familiares deben conocer que los procedimientos quirúrgicos a los que va a ser sometido son considerados técnicas de cirugía mayor y de alto riesgo. También deben conocer que se trata de una cirugía funcional que altera la anatomía del aparato digestivo, produciendo, en algunos casos, grados variables de malabsorción intestinal y que, en ocasiones, no son técnicas reversibles. Por último, debe conocer que es necesario realizar un seguimiento médico del enfermo a largo plazo, probablemente de por vida (28).

Tabla 5.- Indicación y priorización de la cirugía bariátrica según IMC.

Grado de Obesidad	Valor del IMC (kg/m ²) Puntos de corte	Puntos de corte (Asia)
Peso insuficiente	<18.5	<18.5
Normopeso	18.5-24.9	18.5-22.9 23.0-24.9
Pre-obesidad	25-29.9	25.0-27.4 27.5-29.9
Obesidad tipo I	30-34.9	30-32.4 32.5-34.9
Obesidad tipo II	35-39.9	35-37.4 37.5-39.9
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49.9	40-49.9
Obesidad tipo IV (extrema)	>50	>50

* La indicación y priorización de cirugía bariátrica se muestra en las zonas coloreadas.

* En Asia, la clasificación del peso corporal es la misma que la clasificación internacional pero el sistema público de salud interviene con unos puntos de corte más bajos que se han fijado en 23, 27.5, 32.5 y 37.5 kg/m².

2.2.3.- Técnicas quirúrgicas:

La cirugía bariátrica tiene como objetivo corregir o controlar la patología asociada a la obesidad mórbida, entre ellas la DM2, y mejorar la calidad de vida del paciente, a través de una pérdida de peso suficiente y mantenida en el tiempo y con un mínimo número de complicaciones. Han sido desarrolladas una serie de técnicas quirúrgicas para inducir la pérdida de peso, y algunas de ellas se están usando actualmente en el tratamiento de pacientes obesos con DM2 (53). En general, estos procedimientos se clasifican en tres categorías: restrictivas, malabsortivas y mixtas.

1. **Restrictivas:** su efecto es producir una disminución en la ingesta, actuando fundamentalmente sobre la capacidad gástrica. Dentro de este tipo de técnicas encontramos (figura 8) (54):

- Banda gástrica ajustable (BGA): es el procedimiento restrictivo menos invasivo. Consiste en una prótesis de silicona circular y ajustable que se coloca a nivel subcardial.
- Gastroplastia vertical anillada (GVA): consiste en la confección de un reservorio proximal verticalizado pocos centímetros por debajo del cardias, aislando el resto de la cavidad gástrica mediante suturas mecánicas. Ha sido reemplazado por otros procedimientos por la alta tasa de complicaciones y fracasos.
- Gastrectomía vertical (GV): es la primera parte del cruce duodenal y consiste en la extirpación del 80% del estómago.



Figura 8.- Técnicas quirúrgicas restrictivas.

2. **Malabsortivas:** provocan la pérdida de peso por una disminución en la absorción del contenido intestinal debido a un acortamiento del intestino delgado. Su uso ha sido limitado debido a la alta tasa de complicaciones relacionadas con el déficit de vitaminas y nutrientes. La mejor comprensión de su fisiopatología y el desarrollo de terapéuticas sustitutivas las ha relanzado en los últimos años. Dentro de este tipo de técnicas encontramos (figura 9) (55):

- By pass yeyuno ileal: abandonado, es la base sobre la que se han desarrollado las técnicas vigentes.
- Derivación biliopancreática (DBP) (Scopinaro): realiza una resección gástrica clásica dejando un reservorio gástrico de unos 200cc más colecistectomía en todos los pacientes (riesgo de desarrollar litiasis biliar). En la reconstrucción en Y de Roux, Scopinaro ha descrito dos montajes: "mitad-mitad" (*half-half*), en el que secciona el intestino a la mitad del mismo dejando el 60% de estomago, y el denominado "*ad hoc stomach*" en el que el canal común lo crea siempre a 50cm de la válvula ileocecal y el remante gástrico es ajustado a las características alimentarias y peso de los pacientes así como el canal alimentario. Es la técnica que obtiene mejores resultados de pérdida de peso.
- Derivación biliopancreática con cruce duodenal (DBP-CD): es una variante de la derivación biliopancreática y consiste en una gastrectomía parcial vertical con preservación pilórica y una reconstrucción del tránsito gastrointestinal en Y de Roux mediante una anastomosis duodeno-ileal de 200 cm de longitud y una íleo-ileostomía a 100 cm de la válvula ileocecal.



Figura 9.- técnicas quirúrgicas malabsortivas.

3. Mixtas: provocan la pérdida de peso por un efecto restrictivo y malabsorptivo simultáneos, aunque domina la restricción. El By pass gástrico (BPGYR) en el cual está basado nuestro estudio, por lo que nos referiremos a él más adelante, es la técnica por excelencia (55). El minibypass gástrico es una técnica mixta similar al BPGYR pero se realiza una única anastomosis, por lo que, disminuye la morbi-mortalidad asociada.

Todas estas técnicas han demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes obesos con o sin DM2. Sin embargo, todos estos procedimientos quirúrgicos son diferentes, por lo que, el balance eficacia-seguridad también será diferente. Las técnicas con un componente malabsorptivo permiten una mayor pérdida de peso en comparación con los procedimientos únicamente restrictivos. Sin embargo, aunque ciertas técnicas consiguen una mayor reducción del peso existen pocos estudios

comparativos validados. Es por ello, que debemos ser prudentes cuando comparemos seguridad y eficacia (56).

4. Nuevos tratamientos endoscópicos/quirúrgicos: estos nuevos procedimientos pretenden conseguir los mismos resultados alcanzados por las “clásicas” técnicas quirúrgicas de forma menos invasiva y poder ser aplicadas a un mayor número de pacientes, procedimientos menos invasivos, más baratos, que requieran una menor convalecencia y que se puedan realizar en pacientes que no son candidatos a cirugía debido al riesgo quirúrgico.

- Endoscópicos: en la actualidad son los procedimientos que más se están investigando: los dispositivos endoscópicos de bypass intestinal (EndoBarrier®), los dispositivos para la reducción del volumen gástrico (plicatura endoscópica (57,58) y el balón intragástrico.

Aun no se han generalizado debido a la falta de evidencia sobre su efectividad a largo plazo y a la necesidad de acotar en qué pacientes estarían indicados.

- Quirúrgicas: se trata del marcapasos gástrico y la plicatura gástrica laparoscópica. Los resultados publicados con estas técnicas son poco relevantes y no exentos de complicaciones.

2.2.4.- By-pass gástrico:

2.2.4.1.- Concepto:

Entre las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la obesidad el by-pass gástrico es el más utilizado. En el año 2001 estas intervenciones representaron el 61% de las incluidas en el Registro Internacional de Cirugía Bariátrica y con esta técnica se ha conseguido la mejor relación entre resultados y complicaciones. Los datos recogidos por la SECO, correspondientes al año 2006 (59), mostraba que en España se realizaban más de 3000 intervenciones de cirugía bariátrica al año. El by-pass gástrico supuso el 70% de las intervenciones, seguido de las técnicas malabsortivas (17%) y las restrictivas (12%).

2.2.4.2.- Aspectos históricos:

En una excelente revisión histórica de la literatura, González et al. (60), resumen brevemente la evolución de la obesidad y la cirugía bariátrica a lo largo de la historia.

Henrikson, en 1952, empleó por primera vez la resección intestinal para el tratamiento de la obesidad y, posteriormente, en la década de los cincuenta, Payne introdujo el by-pass yeyunocólico que más adelante fue abandonado por la alta tasa de complicaciones. El procedimiento malabsortivo de by-pass yeyunoileal propuesto por Varco, Kremen, Linner y Nelson en 1953, dominó la cirugía bariátrica durante 20 años debido a la excelente pérdida de peso lograda, pero tuvo que dar paso al by-pass gástrico a causa de sus complicaciones (61).

En la década de los setenta reaparecieron los procedimientos malabsortivos. Scopinaro preconizó el uso de la derivación biliopancreática diseñada para producir malabsorción con cambios metabólicos masivos y más adelante, en la década de los noventa, Marceau et al. (Québec), en 1993, Baltasar et al. (Alcoy), en 1994, y Hess et al. (USA), en 1998, tratan de mejorar la técnica propuesta por Scopinaro con lo que ellos denominaron "switch duodenal" (cruce duodenal) (61).

El by-pass gástrico fue desarrollado por Mason et al. (62), en 1966, asociando a una sección gástrica completa horizontal la anastomosis al yeyuno. El componente malabsortivo lo aporta la extensión mayor o menor del cortocircuito intestinal. Numerosas modificaciones han llevado al modelo actual, quizá las más relevantes sean las de Mason et al. que proponen la reducción de la capacidad del estómago a menos de 50 ml para potenciar la pérdida de peso y reducir la producción de ácido que evite úlceras marginales, o las de Griffen et al. (63), que confeccionaron un asa intestinal aislada para facilitar su ascenso y evitar el reflujo biliar al reservorio gástrico. González et al. (60) describe como Torres, en 1979, comienza a realizar el modelo actual de reservorio vertical sobre la curvatura menor gástrica con 25-35 ml de capacidad y como Fobi y Capella proponen, a semejanza de la GV, incorporar un anillo de silastic al reservorio gástrico, justo por encima de la anastomosis, para calibrar su diámetro e impedir que su dilatación incremente la ganancia de peso. Brolin et al. (64) publican en 1992 un estudio prospectivo aleatorizado en superobesos (IMC > 50) con asa alimentaria de 75 cm o 150 cm y demuestran que el PSP es mayor en el segundo caso. En 1994, Wittgrove et al. (65) realizan la primera intervención por vía laparoscópica.

2.2.4.3.- Técnica actual:

La técnica quirúrgica realizada en nuestro centro y la más extendida mundialmente fue descrita por Wittgrove y Clark (65). El by-pass gástrico comprende en su configuración estándar un pequeño reservorio gástrico separado del resto del

estómago, anastomosado al yeyuno mediante un montaje en Y de Roux con brazos longitudinales variables en función del IMC (figura 10).

Confección del reservorio gástrico: De longitud y grosor variable según autores (60), en general se deja un reservorio con una longitud menor de 6 cm, el cual da un volumen de unos 30 cm³. Este es nuestro proceder

Confección del bypass yeyunal: Ha sido y sigue siendo objeto de controversia la longitud asignada a las asas biliopancreática, alimentaria y común, sobre todo tras las publicaciones de Brolín et al. (64), entonces de gran relevancia pero en estudios posteriores abandonadas en gran medida. Nosotros nos mantenemos fieles a los postulados de Brolín de "calibrar el intestino delgado de acuerdo al IMC" y sobre un asa biliopancreática de longitud constante, 50 cm, variamos la longitud del asa alimentaria a 60 cm, 200 cm o bien a 100 cm de la válvula ileocecal, by-pass corto, largo y distal.

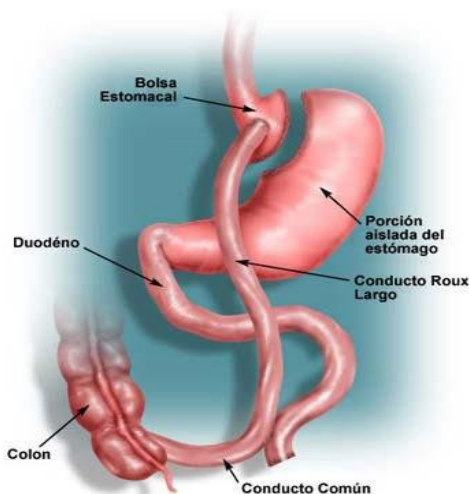


Figura 10.- By-pass gástrico.

Tras unos años de confusión, el by-pass gástrico se ha ganado el puesto de "*patrón oro*" al aportar reversibilidad, baja morbilidad y excelentes resultados en cuanto a pérdida de peso, control de las comorbilidades y mantenimiento de esta pérdida en el tiempo. Hasta la llegada de nuevos avances más conservadores en el tratamiento de la obesidad, el by-pass gástrico por vía laparoscópica ocupará un puesto protagonista indiscutible como terapia curativa de la obesidad y sus consecuencias (66).

2.2.4.4.- Complicaciones postoperatorias:

La generalización de la oferta de este tipo de intervenciones en los servicios de Cirugía General y Digestiva de nuestro país se ha visto frenada por las potenciales complicaciones postoperatorias y la posible mortalidad asociada a la cirugía bariátrica (67) (tabla 6). Dado que se trata de una patología "benigna", la aceptación social de las potenciales complicaciones es muy baja, por lo que la IFSO recomienda mantener una morbilidad postoperatoria menor de 10% y una mortalidad menor del 1%.

En un meta-análisis de más de 140 estudios (de los cuales, 70 BPGYR), Maggard et al (68), analiza las complicaciones de las diferentes técnicas quirúrgicas. Describe complicaciones medicas gastrointestinales en el BPGYR en un 16,9% de los enfermos (reflujo, vómitos, disfagia o síndrome de dumping); reflujo 10,9%; vómitos 15,7%, trastornos nutricionales (minerales, vitaminas y déficit proteico) 16,9%; dehiscencia anastomosis 2,2%; estenosis anastomosis 4,6%; sangrado 2%; reintervención quirúrgica 1,6% y complicaciones médicas 4,8%.

La tasa de morbilidad en relación a la pared abdominal prácticamente ha desaparecido en el abordaje laparoscópico, publicándose un porcentaje de hernias por trocar de un 0,57%. Recordemos, que el riesgo de hernia por laparotomía era del 32%, el riesgo de evisceración de 7,5% y de seroma e infección de hasta 40%.

Tabla 6: complicaciones tras el BPGYR

Complicaciones precoces tras BPGYR				
Dehiscencia anastomosis	Sangrado	Trombosis venosa	TEP	Infección herida
0-4,4%	1,1-4%	0-1,3%	0-1,1%	0-8,7%
Complicaciones tardías tras BPGYR				
Estenosis	Úlcera marginal	Oclusión intestinal	Mortalidad	
2-16%	0,5-5,1%	1,1-10%	0-2%	

En el meta-análisis publicado por Buchwald (361 estudios, 85.048 pacientes) describe una mortalidad precoz (≤ 30 días) y tardía (30 días-2 años) del 0,28% y 0,35% respectivamente (66). Esta tasa de mortalidad es comparable a la mortalidad de los pacientes que se someten a una colecistectomía laparoscópica (0,26-0,6%). Los factores de riesgo relacionados con un incremento en la tasa de mortalidad se muestran en la siguiente tabla (tabla 7). La presencia de DM2 no está relacionada con un incremento de la mortalidad en los procedimientos quirúrgicos bariátricos (69).

Tabla 7.- Factores de riesgo asociados con un incremento en la mortalidad.

Asociados al sistema-procedimiento	Asociados al paciente (70)
Cirujano inexperto o en curva de aprendizaje de un determinado procedimiento.	Edad (≥ 45 años)
Bajo volumen de cirugía del Centro.	IMC ($> 50 \text{ kg/m}^2$)
Cirujano que realiza el procedimiento de forma ocasional.	Sexo masculino
Complejidad del procedimiento.	HTA
Cirugía abierta	SAHOS
Cirugía de revisión	Elevado riesgo de TEP
	Movilidad física limitada

2.2.4.5.- Secuelas nutricionales:

El aumento creciente del número de cirugías bariátricas realizadas en todo el mundo intensifica la preocupación sobre sus efectos a largo plazo, principalmente en relación a las alteraciones dietéticas y nutricionales. Las deficiencias nutricionales tras el BPGYR ocurren básicamente por restricción en la ingesta de alimentos y reducción de la absorción de los mismos. La presencia de intolerancias alimentarias y la no utilización de polivitamínicos contribuyen a este proceso (71).

En el BPGYR es más frecuente la prevalencia de déficit de vitamina B12, hierro y ácido fólico (tabla 8)

Tabla 8.- Déficits vitamínicos en el BPGYR.

Déficits vitamínicos						
Anemia	Ferropenia	Acido fólico	Vitamina B12	Malnutrición proteica	Elevación PTH	Vitamina D
18-54%	20-49%	9-35%	26-70%	<1%	30%	30-60%

Los suplementos recomendados por la American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery (AACE/TOS/AMBS) se expone a continuación. Hay que tener en cuenta que existe una alta tasa de abandono de la suplementación vitamínica con el tiempo, estimándose que únicamente un 33% de los pacientes la mantienen a largo plazo. Se precisa por tanto una suplementación vitamínica de por vida junto con un seguimiento analítico estrecho para evitar complicaciones nutricionales que pueden comprometer seriamente la salud del paciente (72).

Suplementación vitamínica recomendada:

- Polivitamínico: 2 cp/d (inicialmente masticable).
- Calcio 1200-1500 mg (citrato) + Vitamina D 3000 UI/d (vit D $> 30 \text{ ng/ml}$).

- Hierro (si premenopausia o pérdidas) 45-60 mg Fe.
- Acido fólico 400 mcg (polivitamínico).
- Vitamina B12 350mcg/día oral o 1000 mcg im/mes.

2.2.4.6.- Estándares de calidad de resultados:

El BPGYR debe enmarcarse dentro de un margen efectivo, seguro y reproducible, necesitando saber cuáles son los estándares de calidad, los objetivos que se deben alcanzar y así poder establecer unos criterios de éxito a corto y a largo plazo. El cumplimiento o no de estos objetivos no son solo dependientes de la técnica seleccionada, ya que la capacidad del paciente para cambiar su estilo de vida y su integración social son factores muy importantes a tener en cuenta.

- **Calidad de la pérdida de peso:** el Bariatric Outcomes Lingitudinal Database (BOLD) (73) ha postulado que el peso y el IMC inicial son un factor confusor para las formulas PSP (porcentaje de sobrepeso perdido) y %EIMCP (porcentaje del exceso de IMC perdido). A nivel clínico, se pueden seguir utilizando, pero para estudios científicos, el valor más homogéneo y que presenta menor variabilidad por sesgo de inclusiones es % de peso total perdido en kg (PPTP) o % total weight loss (%TWL) = (peso inicial-peso actual/peso inicial) x 100.

Se recomienda: el PSP sea > 55% al primer año de la cirugía.

PSP mínimo 75% y 65% a los 2 y 5 años de la cirugía respectivamente.

- **Calidad en la resolución de comorbilidades:** lo veremos en el apartado de cirugía metabólica.
- **Estándares de mortalidad:** el grupo de Buchwald publicó en el año 2007 (74) un meta-análisis de la mortalidad en los primeros 30 días tras cirugía bariátrica. Para el BPGYR la mortalidad fue de 0,41% para la cirugía abierta y de 0,16% para la cirugía laparoscópica. Clásicamente y de forma genérica, las causas de muerte más frecuentes han sido el TEP, la enfermedad cardiaca y la sepsis intraabdominal por este orden aunque en recientes publicaciones la incidencia de TEP ha disminuido de la mano del mejor manejo de estos pacientes.

Se recomienda: propuesta estándar 2013: mortalidad < 0,5%.

Potenciar el concepto de cirugía bariátrica en dos tiempos en pacientes de alto riesgo.

Uso sistemático del Obesity Surgery Mortality Risk Score (70).

- **Estándares de morbilidad:** la tasa global de morbilidad se ve influenciada por la técnica quirúrgica empleada y con el volumen de procedimientos realizados, tanto a nivel global del centro como a nivel específico del cirujano. Se ha determinado como un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones, la realización de un menor volumen de procedimientos (morbilidad de centros con < 150 pacientes: 4,1%, entre 150-300 pacientes: 2,7%, > 300 pacientes: 2,3%) (75).

Se recomienda: propuesta estándar 2013 morbilidad global < 30 días: < 7%.

Propuesta estándar 2013 TEP: < 1%.

Propuesta estándar 2013 fugas: <1%.

Propuesta estándar 2013 hernia interna: <2%.

- **Estándares de cirugía revisional:** la cirugía de revisión ha aumentado a medida que se ha incrementado el número de operaciones bariátricas. Se puede requerir por: falta de pérdida de sobrepeso, pérdida de calidad de vida, reganancia de peso y/o complicaciones derivadas del procedimiento quirúrgico. El factor más relevante es la pérdida del control de la alimentación por parte del paciente junto con el alejamiento de los controles periódicos necesarios (76).

Se recomienda: 10-20% de cirugía revisional para BPGYR.

Debe realizarse por parte de equipos quirúrgicos, centros e instituciones experimentados y/o acreditados.

- **Estándares de calidad de vida:** existen varios instrumentos de medida de calidad de vida. El más importante es el BAROS (Bariatric Analysis And Reporting Outcome System): analiza la pérdida de peso, cambios en comorbilidades y la calidad de vida mediante el test de Moorehead-Ardelt Quality of Life instrument (MAQOL) (77).

Se recomienda: propuesta estándar BAROS >6 al año y a los 5 años de la cirugía.

2.3.- CIRUGÍA METABÓLICA:

2.3.1.- Concepto:

La Cirugía Metabólica deriva de la cirugía bariátrica y se refiere a la aplicación de los procedimientos quirúrgicos encaminados al tratamiento de la DM2 y de los factores de riesgo cardiometabólicos susceptibles de mejoría, representando una nueva opción de tratamiento para esta enfermedad hasta hoy día considerada sólo de tratamiento médico.

2.3.2.- Aspectos históricos:

No estábamos preparados para entender que la cirugía bariátrica podía hacer desaparecer la diabetes. Por lo general, son los laboratorios los primeros en conseguir las buenas noticias a partir de los tubos de ensayo y de experimentos en animales. Además, los descubrimientos sobre enfermedades importantes, como la diabetes o el cáncer, no suelen producirse con frecuencia.

La sorpresa llegó en 1982, en los primeros días de la cirugía bariátrica, cuando **Walter Pories** et al. se percataron que sus pacientes obesos mórbidos diabéticos sometidos a esta cirugía ya no precisaban insulina en cuestión de días (78). En 1995 informaron sobre 608 pacientes obesos operados por bypass gástrico, de los cuales el 54% tenían DM, y que "la cirugía restauró y mantuvo los niveles de glucosa, insulina y hemoglobina glicosilada normales en el 91% de los pacientes en un periodo de 14 años. Este grado de control de tratamiento es mejor que cualquier otro tipo de tratamiento médico". Este estudio también demostró una reducción significativa en la mortalidad en los pacientes tratados quirúrgicamente cuando se comparaban con aquellos pacientes obesos y diabéticos que no se sometieron a dicha intervención (1,0% vs. 4,5% por cada año de seguimiento: $P < 0.0003$). Novedad importante y más cuando se observan estos cambios inmediatamente después de la cirugía, en la primera semana postoperatoria, mucho antes de adelgazar sustancialmente.

A raíz de estos hallazgos, el **doctor Hickey** compañero de Pories publica en 1998 un estudio (79) en el que comparaba los resultados de varios parámetros implicados en la diabetes entre pacientes tratados mediante bypass gástrico 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, la respuesta: la mejoría de la diabetes se produce inmediatamente a la intervención, sin apenas haber adelgazamiento. Para Hickey existen 2 posibles mecanismos: 1º la disminución de la ingesta y 2º, la exclusión del

antro, duodeno y principio del yeyuno, donde sospechaba la existencia de una actividad endocrina no aclarada.

En 1999, **Sjöström (80)** publica resultados del prestigioso estudio sueco *Swedish obese subjects* (SOS), demostrando que la cirugía de la obesidad es superior al tratamiento médico para controlar la DM2, la hipertensión y la dislipemia en pacientes obesos. En 2003, **(81)** una revisión del estudio SOS confirma que a 10 años de seguimiento la cirugía sigue superando al tratamiento médico (tabla 9). Sugerman **(82)** muestra una permanencia de remisión del 86% de DM2 a los 7 años de la cirugía y Schauer **(83)** obtiene una remisión del 83% y una mejoría del 17% de DM2 en pacientes operados BPGYR por laparoscopia.

Tabla 9.- Swedish Obese Subjects Study: incidencia y remission de la DM2 a los 2 y 10 años.

	Cirugía	Control
Incidencia 2 año	1%	8%
Incidencia 10 años	8%	24%
Remisión 2 años	72%	21%
Remisión 10 años	36%	13%

* la remisión de la DM2 a los 10 años, probablemente está infravalorado debido al alto % de procedimiento restrictivos realizados a los pacientes del estudio, considerados menos efectivos en la remisión de la DM2.

A partir de este momento, las publicaciones a favor de la resolución de la diabetes en pacientes obesos operados se suceden constantemente. La importancia de estos hallazgos, así como el interés de un tratamiento para la DM2, es buscar el consenso con las diferentes sociedades científicas:

- **The 2007 Diabetes Surgery Summit (53):** en marzo de 2007, un grupo de 53 profesionales, los más influyentes del mundo (cirujanos y endocrinólogos), se reúnen para buscar un consenso en relación con la cirugía metabólica. Las principales declaraciones de consenso fueron:
 - todas las operaciones bariátricas mejoran la DM2, sin embargo, solo algunas de ellas cumplen los criterios para definirlos como "operaciones antidiabéticas" (100%).
 - La modificación anatómica de diversas regiones del tracto gastrointestinal probablemente contribuyen a la mejora de la DM2 a través de diferentes mecanismos fisiopatológicos (83%).

- Los procedimientos de bypass gastrointestinal pueden mejorar la DM2 por mecanismos diferentes a los relacionados con los cambios en la ingesta y con el descenso del peso corporal (98%).
- La cirugía gastrointestinal puede ser apropiada para el tratamiento de la DM2 en pacientes con IMC entre 30-35kg/m² que no se controlan con los cambios en el estilo de vida ni con la terapia médica (82%).
- La colaboración entre endocrinólogos, cirujanos e investigadores debería facilitar el entendimiento de los diferentes mecanismos gastrointestinales de regulación metabólica y permitir el uso de estos mecanismos para mejorar el tratamiento de la DM2 (100%).

Por ello, se ponen en marcha múltiples estudios científicos tanto experimentales como clínicos que se publican demostrando los beneficios de la cirugía bariátrica sobre el metabolismo de los glúcidos y los lípidos tanto en pacientes obesos mórbidos como en pacientes con sobrepeso, y se introduce el termino de "cirugía metabólica".

- **The International Diabetes Federation (2011) (84):** 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 como ahora sabemos (85).

En España, cirujanos de la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad (SECO) y de la Asociación Española de Cirujanos han realizado un gran esfuerzo por divulgar la información científica disponible.

- **Posicionamiento sobre la cirugía metabólica (2013) (86):** firmado por la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN), la Sociedad Española de Diabetes (SED), la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) y la SECO, se incluye la cirugía en el algoritmo terapéutico de los pacientes con DM2 y un IMC superior a 30kg/m².

2.3.3.- Indicaciones:

La SEEN-SECO-SEEDO-SED firmaron en 2013 un consenso que recoge las indicaciones de la cirugía metabólica en DM2 (86):

1. La cirugía metabólica está indicada en pacientes con obesidad (IMC $\geq$ 35Kg/m²), especialmente si la diabetes o sus comorbilidades son difíciles de controlar con cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico (nivel evidencia B) (87).

Las técnicas quirúrgicas aceptadas son: la banda gástrica ajustable (BGA), el bypass gástrico en Y-de-Roux y/o la derivación biliopancreática (BPD).

2. Aunque no recomendamos de manera indiscriminada la cirugía metabólica en DM2 con IMC 30-35 Kg/m², debido a insuficientes datos a largo plazo sobre reducción de morbilidad cardiovascular y/o disminución de complicaciones microvasculares (nivel evidencia E) (88), se puede plantear su aplicación en ciertas situaciones:

- 2.1. Analizando la experiencia positiva de algunas series de casos y ensayos clínicos pequeños a corto y medio plazo en la mejoría del control glucémico y de las comorbilidades asociadas, consideramos que podrían ser candidatos a cirugía metabólica los pacientes con DM2 e IMC 30-35 Kg/m² que cumplan los siguientes requisitos:

- 2.1.1. Pacientes en los que, habiendo sido evaluados por un endocrinólogo en el contexto de un equipo interdisciplinar, se haya descartado otras formas de diabetes diferentes de la DM2 (diabetes tipo1, LADA, MODY...).

- 2.1.2. Que muestren un deterioro progresivo del control glucémico (HbA1c > 7,5%) a pesar del tratamiento convencional optimizado y en los que, especialmente, coexistan otras comorbilidades mayores no controladas adecuadamente (dislipemia, aterogénica, HTA, apneas obstructivas del sueño) (84).

- 2.2. La inclusión de pacientes fuera de estos criterios debe formar parte de protocolos de investigación bien diseñados y controlados, confrontados a tratamientos convencionales basados en cambios del estilo de vida y tratamiento farmacológico habitual.

3. Conviene señalar que las tasas de remisión son menores cuando el diagnóstico de la diabetes supera los 10 años, el paciente sigue tratamiento con insulina y existe evidencia de escasa reserva pancreática.

2.3.4.- Criterios de remisión:

Existe una considerable heterogeneidad entre las diferentes definiciones de remisión de la diabetes. Esto dificulta la comparación entre los diversos estudios quirúrgicos. La remisión de la diabetes a menudo se define en términos generales como "normalización" de la glucosa en sangre en ayunas o los valores de hemoglobina

glicosilada (HbA1c) abandonando los antidiabéticos o la insulina. Sin embargo, esta definición no incluye criterios específicos para los niveles de HbA1c (variando desde < 6,0% a 7,0% en distintos artículos), un plazo de tiempo cuantificable en el que los medicamentos anti-diabéticos se han interrumpido o de los parámetros de evaluación.

Por estas razones, debemos acostumbrarnos a utilizar los criterios que un grupo de consenso formado por expertos en endocrinología pediátrica y del adulto, cirugía bariátrica y metabólica, trasplante, metabolismo, hematología y oncología definió para la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en 2009 (tabla 10) (89).

Tabla 10: Criterios de remisión de la DM2

Remisión parcial	HbA1c no diagnóstica de DM (< 6,5%). Glucosa basal 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l). Ausencia de tratamiento farmacológico. Al menos un año de duración.
Remisión completa	HbA1c "normal" (<6%). Glucosa basal < 100 mg/dl (<5,6 mmol/l). Ausencia de tratamiento farmacológico. Al menos un año de duración.
Remisión prolongada	Al menos 5 años de remisión.
Mejoría	HbA1c < 7% Con tratamiento farmacológico.

2.3.5.- Técnicas quirúrgicas:

La cirugía metabólica debe basarse en técnicas ya conocidas (restrictivas, malabsortivas o mixtas) pudiendo adaptarse a las nuevas condiciones de peso y control metabólico que necesite el paciente. Los procedimientos novedosos deben formar parte únicamente de ensayos clínicos estructurados.

Es importante tener en cuenta que todos los procedimientos quirúrgicos convencionales varían en sus riesgos y beneficios, y hasta la fecha hay pocos datos con alta evidencia para indicar unos u otros. La IDF (2011) (84) considera 4 técnicas quirúrgicas aceptadas como cirugía metabólica: BGA, GV, BPGYR y la DBP (con la variante del cruce duodenal). Sin embargo, la GV está limitada por la falta de resultados a medio-largo plazo y la DBP debido a la elevada tasa de complicaciones nutricionales y metabólicas.

1. Restrictivas:

- Banda gástrica ajustable (BGA).
- Gastrectomía vertical (GV)

2. Malabsortivas:

- Derivación biliopancreática (DBP) (Scopinaro).

3. Mixtas:

- **El By pass gástrico (BPGYR) en el cual está basado nuestro estudio.**
- El minibypass gástrico (BAGUA: one anastomosis gastric bypass).

4. Nuevos tratamientos:

Bypass duodeno-yeyunal.

Bypass duodeno-yeyunal con sleeve gástrico.

Trasposición ileal.

Otros (endoscópicos, marcapasos...)

2.3.5.1.- Elección del procedimiento quirúrgico:

La elección del procedimiento quirúrgico metabólico es compleja y requiere de un cuidadoso análisis riesgo-beneficio. La decisión debe ser tomada por los pacientes en conjunto con un equipo multidisciplinar de cirugía bariátrica. Los factores a tener en cuenta en pacientes diabéticos son:

- Experiencia del equipo médico en los diferentes procedimientos quirúrgicos bariátricos.
- La preferencia de los pacientes: se les debe informar de los riesgos-beneficios de cada técnica quirúrgica, la importancia del cumplimiento de las diferentes recomendaciones postoperatorias y del cambio en el comportamiento alimentario que conlleva cada procedimiento.
- Factores de riesgo propios de los pacientes.
- La simplicidad y reversibilidad de la técnica quirúrgica.
- La duración de la DM2 y el grado de función de las α -cs pancreáticas.
- El régimen de seguimiento postoperatorio y el compromiso del paciente para adherirse a él.

2.3.6.- By pass gástrico:

El bypass gástrico es una de las técnicas quirúrgicas más utilizadas en la cirugía metabólica, y la analizada en nuestro estudio de investigación. Tanto los aspectos históricos como la descripción de la técnica son detalladas en el apartado anterior (2.2). A continuación detallamos aquellas complicaciones y estándares de calidad

específicos del bypass gástrico cuando se utiliza como una técnica quirúrgica metabólica.

2.3.6.1.- Complicaciones (metabólicas):

- **Recidiva de la DM2:** en la literatura hay muy poco escrito sobre este tema y casi todos los autores coinciden en que la principal causa es la reganancia ponderal, pero se pueden encontrar otras. Se trata de un problema poco conocido y que en un futuro, con cada vez más cirugía metabólica y bariátrica, pasará a ser de primer orden mientras no se diluciden los mecanismos finos sobre los que trabaja el bypass a nivel metabólico.

Cuando se evalúa un paciente con reaparición de la diabetes tras BPGYR deberemos evaluar los siguientes factores:

- Padecía realmente una DM2 (LADA, MODY, tipo 1...).
 - Evaluar la reserva pancreática, el uso *de novo* de medicación diabetógena o tóxicos pancreáticos, así como de la aparición de patología pancreática que pudiera afectar a la célula beta.
 - Descartar la aparición de una fístula reservorio-gástrica que invalide los efectos beneficiosos del BPGYR sobre la homeostasis de la glucemia.
- **Hipoglucemia:** es una complicación infrecuente postprandial tras bypass gástrico y de mecanismo desconocido. La frecuencia de aparición es menor al 1%. Se trata de pacientes que tras la cirugía y con buena pérdida de peso ponderal inician cuadros de hipoglucemia muy significativas que pueden comprometer su estado general. el proceso diagnóstico es complejo y se deben descartar patología pancreática, trasgresiones dietéticas y otras patológicas de base.
- **Déficits nutricionales:** ya descritos en el apartado anterior (2.2)

2.3.6.2.- Estándares de calidad de resultado (metabólicos):

- **Calidad de la pérdida de peso:** cuando la técnica quirúrgica se realiza en IMC 30-35 kg/m² o IMC < 30 kg/m² la pérdida de peso no debe ser un estándar de calidad (de hecho, la modificación en la técnica quirúrgica busca evitar una la pérdida de peso en pacientes con IMC 25-35 kg/m²)

Se recomienda: el PSP sea > 55% al primer año de la cirugía.

PSP mínimo 75% y 65% a los 2 y 5 años de la cirugía respectivamente.

- **Calidad en la resolución de comorbilidades:** la cirugía metabólica debe contribuir, en la mayoría de los pacientes, a alcanzar las metas mínimas de buen grado de control metabólico (con/sin tratamiento activo coadyuvante): HbA1c < 6%, no hipoglucemia, cLDL < 100 mg/dL, triglicéridos < 150 mg/dL, cHDL > 40 mg/dl (hombres) y > 50 mg/dl (mujeres), y TA < 135/85 mmHg.
 - **DM2:** remisión 75-90% al año, 79% a los 2 años y 72% a los 3 años de la cirugía en pacientes con IMC > 35 kg/m².
 - **HTA y riesgo cardiovascular:** el riesgo estimado de enfermedad coronaria después de un BPGYR disminuye de un 11 a un 5% en hombres y de un 6 a un 3% en mujeres. Se recomienda la resolución de la HTA a los 2 años de seguimiento en un porcentaje mínimo de 70%.
 - **Dislipemia:** se recomienda la resolución de la hipercolesterolemia y la hipertrigliceridemia a los 2 años de seguimiento en un porcentaje mínimo de 70%.
 - **Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS):** se recomienda una polisomnografía normal (<5 episodios apneicos/hipoapneicos/hora) al menos en un 25% de los pacientes con SAOS al alcanzar una estabilidad ponderal.
- **Estándares de mortalidad:**

Se recomienda: propuesta estándar 2013: mortalidad < 0,5%.

Uso sistemático del Obesity Surgery Mortality Risk Score.
- **Estándares de morbilidad:**

Se recomienda: propuesta estándar 2013 morbilidad global < 30 días: < 7%.

Propuesta estándar 2013 TEP: < 1%.

Propuesta estándar 2013 fugas: <1%.

Propuesta estándar 2013 hernia interna: <2%.
- **Estándares de cirugía revisional:**

Se recomienda: 10-20% de cirugía revisional para BPGYR.

Debe realizarse por parte de equipos quirúrgicos, centros e instituciones experimentados y/o acreditados.

- **Estándares de calidad de vida:**

Se recomienda: propuesta estándar BAROS >6 al año y a los 5 años de la cirugía.

2.3.7.- Algoritmo terapéutico de la DM2; abordaje según grado de control glucémico (90):

2.3.7.1. Tratamiento médico de la DM2:

Los objetivos glucémicos, son el nudo gordiano en la individualización del tratamiento del paciente con DM2. Sin embargo, no debe olvidarse que el tratamiento médico con ADO de estos, está enmarcado en un contexto de reducción de los factores de riesgo cardiovascular (90).

Está demostrado que el control glucémico retarda y reduce la progresión de las complicaciones microvasculares pero su impacto a nivel cardiovascular es modesto a largo plazo. De tal modo que un control estricto en pacientes con elevado riesgo cardiovascular no mejora el pronóstico e incluso puede deteriorarlo. Ello nos lleva a la individualización del tratamiento según un balance de riesgos/beneficios considerando las circunstancias y características del paciente con DM2 (edad, esperanza de vida, evolución de la enfermedad, los recursos, ingresos económicos...). En este aspecto, el valor de **HbA1c de 7%** ha sido propuesto como un punto de partida adaptable a las especiales circunstancias del paciente con DM2. En unos se propugnarán esfuerzos para ajustar al máximo la HbA1c, al tiempo que en otros se podrá ser más laxos en los objetivos, de tal modo que la gradación propuesta no deba considerarse como algo rígido si no como una sugerencia o consejo con el que guiar las decisiones del profesional en este tipo de enfermos. La HbA1c constituye el mejor parámetro de control glucémico, ya que se correlaciona con la aparición de complicaciones micro y macrovasculares a largo plazo y porque proporciona información sobre el grado de control en los 2-3 meses previos.

Los fármacos van dirigidos a corregir una o más de las alteraciones metabólicas subyacentes. Contamos con varios hipoglucemiantes orales (ADOs) e insulinas en la actualidad, de los cuales, los más utilizados son (90):

- Biguanidas (metformina): actúa a nivel extrapancreático, aumentando la sensibilidad a la insulina en tejido hepático y tejidos periféricos. Es el fármaco de primera elección en pacientes con DM2 por su seguridad, bajo coste,

neutralidad ponderal y escaso riesgo de hipoglucemias. Actualmente, la ADA/EASD se hacen eco de la opinión de relajar las recomendaciones a la hora de prescribirla en la enfermedad renal crónica estable leve o moderada. Si no se alcanza el objetivo de la HbA1c < 7% en 3 meses se debe considerar la combinación de alguno de los demás ADOs o insulina.

- Sulfonilureas: estimulan la secreción de insulina por las α - β del páncreas, siempre que el paciente mantenga un páncreas mínimamente funcional. En el momento actual, es el fármaco de primera elección cuando está contraindicada o existe intolerancia a la metformina, no quedando claro su uso como fármaco de primera elección en pacientes sin sobrepeso.
- Secretagogos de acción rápida (glinidas): similar acción que las sulfonilureas, constituyen una alternativa cuando las anteriores están contraindicadas o no se toleran aunque serían especialmente útiles cuando predominan las hiperglucemias postprandiales y con la ventaja de su seguridad en ancianos y en casos de insuficiencia renal, así como en pacientes que no siguen patrones de alimentación regulares.
- Tiazolidindionas (glitazonas): actúan aumentando la sensibilidad periférica a la insulina. Debido a sus efectos adversos (incrementa la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva) se utilizan como alternativas de segunda o tercera línea cuando no es posible utilizar metformina y/o sulfonilureas por intolerancia o presencia de contraindicaciones.
- Inhibidores de las alfa-glucosidasas: pueden ser útiles en pacientes con hiperglucemias postprandiales y glucemias basales no muy elevadas y se recomienda reservarlos para el tratamiento combinado y cuando estén contraindicados otros fármacos orales.
- Inhibidores de la 4-Dipeptidil peptidasa (DPP-4): inhiben la actividad de la DPP-4 incrementando los niveles postprandiales de incretinas (GLP-1, GIP). No hay estudios que hayan encontrado beneficios cardiovasculares con la utilización de estos fármacos pero sí más hospitalizaciones por insuficiencia cardíaca congestiva, por lo que, recomiendan su uso con precaución.
- Inhibidores de los cotransportadores 2 de Sodio-Glucosa (SGLT-2): comparados con otros ADOs parecen tener una eficacia similar, actúan bloqueando la reabsorción de glucosa a nivel renal. Es un fármaco de reciente aparición y

debido a que su acción es independiente de la insulina, podría ser utilizado en cualquier estadio de la DM2, incluso cuando la secreción de insulina ha disminuido de forma considerable. Su mecanismo de acción hace que produzcan una modesta pérdida de peso y reducción de la presión arterial.

- GLP-1 agonistas o incretín miméticos: se unen a los receptores GLP-1 de las cs- β del páncreas estimulando la secreción de insulina. Además, aumentan la saciedad y enlentecen el vaciamiento gástrico.
- Insulinas: en los últimos tiempos los ejes principales del desarrollo terapéutico de las insulinas han sido sobre todo de carácter galénico, con el objetivo de mejorar la farmacocinética de las insulinas (inicio y duración de acción) y su vía de administración, con la finalidad de conseguir un mayor cumplimiento del tratamiento y mejorar la calidad de vida de los pacientes. En la actualidad, contamos con análogos de insulina humana (rápida y lenta) e insulina inhalada.

2.3.7.2. Algoritmo terapéutico de la DM2:

Las actuales recomendaciones de las distintas guías de práctica clínica siguen siendo diferentes en términos de objetivos de HbA1c. La Federación Internacional de Diabetes es más estricta y recomienda una HbA1c <6,5%, una glucemia plasmática preprandial < 110 mg/dl y a las 2h postprandial < 145 mg/dl. El tratamiento inicial en la DM2 de recién diagnóstico es la dietoterapia y cambios en el estilo de vida más metformina como fármaco inicial en monoterapia, por su seguridad, bajo coste, neutralidad ponderal y escaso riesgo de hipoglucemias. Si no se alcanza el objetivo de la HbA1c en 3 meses se debe considerar una de las 6 opciones terapéuticas que pueden combinarse con la metformina: sea una sulfonilurea, glitazonas, inhibidores DDP-4, inhibidores SGLT2, agonistas GLP-1 o insulina basal. La preferencia de una u otra estrategia dependerá de las ventajas/inconvenientes de los diferentes agentes en cada paciente individual (riesgo de hipoglucemia, aumento de peso, posología, grado de mal control metabólico, etc). Hacen mención aparte de los secretagogos como sustitutos de la sulfonilurea en pacientes con comidas irregulares o hiperglucemias postprandiales. Otros fármacos los dejan para situaciones especiales limitados por su eficacia y efectos secundarios.

Consideran comenzar con la biterapia cuando la HbA1c > 9%. La utilización de la insulina basal sería una alternativa si el resto de ADOs no puede prescribirse, la hiperglucemia es grave y/o existe sintomatología hiperglucémica catabólica.

Se iniciará la combinación con insulina basal cuando la HbA1c es > 10-12% (glucemias > 300-350 mg/dl).

Todas las transiciones en las terapias tienen lugar a intervalos de 3 meses, con el objetivo de alcanzar rápidamente una glucemia lo más próxima a la normalidad posible y unos niveles de HbA1c < 7%.

2.3.7.3. Algoritmo terapéutico de la DM2 + obesidad:

Si bien el sobrepeso y la obesidad de grado 1 se deben tener en cuenta en la selección de los fármacos, la obesidad grado 2 y superior constituye un condicionante importante para este fin. En estos pacientes se ha de considerar además, la posibilidad de cirugía bariátrica como una posibilidad más en la escala terapéutica. En general no son aconsejables los fármacos que incrementan el peso corporal (sulfonilurea, glinidas, glitazonas e insulina) y se ha de dar preferencia a los que presentan un efecto neutro o de reducción (metformina, iDDP-4, iSGLT2 y arGLP1).

La metformina es el fármaco de elección en el primer escalón farmacológico. En el segundo escalón se ha optado por un arGLP-1 o un iSGLT2 porque ambos se asocian a pérdida de peso.

Si fracasa la terapia combinada anterior se podrá valorar iniciar una triple terapia añadiendo un iDDP-4, o bien valorar si indicar la insulinización, sobre todo cuando el control glucémico es francamente deficiente (HbA1c > 8%), ya que los beneficios superan los inconvenientes del posible incremento de peso.

En los enfermos diabéticos con obesidad mórbida, la cirugía bariátrica se ha convertido en los últimos años, en la opción preferida y representa la terapia más efectiva, ya que logra tanto la pérdida de peso a largo plazo como la resolución de la mayoría de las co-morbilidades asociadas a la obesidad. La International Diabetes Federation acordó que la cirugía de la DM2 es eficaz y más barata que el tratamiento médico y debe considerarse como una opción de tratamiento alternativo eficaz en los algoritmos de tratamiento escalonado de la DM2. Más adelante, veremos los diferentes estudios que abalan la eficacia del tratamiento quirúrgico sobre el tratamiento médico de la DM2 (*2.4.- Efecto de la cirugía bariátrica en la DM tipo 2*)

Recomendamos basarnos en el algoritmo presentado por el comité de expertos abalado por la International Diabetes Federation (Figura 11) (11):

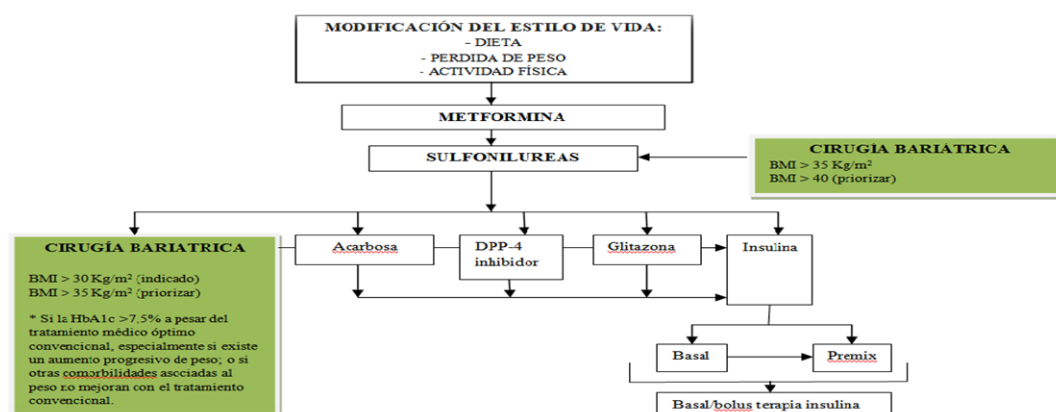


Figura 11.- Algoritmo terapéutico de la DM2 (IDF: bariatric surgical and procedural interventions in the treatment of obese patients with Type 2 Diabetes.

2.3.8.- ¿Es la cirugía metabólica coste-efectiva?

La cirugía bariátrica como tratamiento de la obesidad mórbida, independientemente del estado de la DM2, se ha evaluado como coste-efectiva y en algunos análisis de ahorro de costes como una opción dominante (91). Los costes de la DM2 son muy importantes para los sistemas públicos de salud. En Estados Unidos, el coste de vida se ha estimado en 172.000 US \$ para una persona diagnosticada a la edad de 50 años y 305.000 US \$ si se diagnostica a la edad de 30 años (92). Esta estimación incluye tanto los costes médicos directos de la DM2 y sus complicaciones como los costes indirectos (causados por el absentismo laboral, reducción de la productividad en el mismo, invalidez y muerte prematura). Más del 60% de los costes médicos ocurren durante los primeros 10 años del diagnóstico.

En la siguiente tabla (tabla 11) mostramos 3 análisis coste-efectividad de la cirugía bariátrica en pacientes específicamente diabéticos. Los tres estudios encuentran la cirugía bariátrica muy rentable o dominante como tratamiento para la DM2 en relación con la terapia estándar.

Tabla 11.- Análisis coste-efectividad de la cirugía metabólica.

ANALISIS COSTE-EFECTIVIDAD DE LA CIRUGÍA METABÓLICA					
ESTUDIO	DM2	COSTE TOTAL	*QALYs	COSTE POR QALYs	UMBRAL COSTE-EFECTIVIDAD INTERPRETACION
Picot et al (91)					£ 20-30.000
UK, £					
Tratamiento estándar	Diagnostico reciente	31.683	10,39		
BGA	Establecido	33.182	11,49	1.367	MUY CE
Keating et al (93)					AUD 50.000
Aus, AUD					
Tratamiento estándar	Diagnóstico reciente	101.376	14,5		
BGA	Diagnóstico reciente	98.931	15,7	2.444	DOMINANTE
Hoerger et al (94)					USA \$ 50.000
USA, \$					
Tratamiento estandar	Diagnóstico reciente	71.130	9,55		
BPGYR	Diagnóstico reciente	86.655	11,76	7.000	MUY CE
BGA	Diagnóstico reciente	89.029	11,12	11.000	MUY CE
Tratamiento estandar	Establecido	79.618	7,68		
BPGYR	Establecido	99.944	9,38	12.000	MUY CE
BGA	Establecido	96.921	9,02	13.000	MUY CE

* **QALY: Quality-adjusted-life-years.**

In mid 2006: 1 Euro = AUD1.72/ GBP0.69/ USD1.28

CE: indica que los beneficios de salud se consiguen a un precio aceptable en relación con los umbrales coste-efectividad de cada país.

Dominante: indica que una intervención genera tanto el ahorro de costes y beneficios para la salud durante la vida del cohorte. Es un resultado poco frecuente y proporciona la evidencia más convincente para la financiación basada en criterios económicos

2.4.- EFECTO DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA DM TIPO 2:

2.4.1.- Cirugía bariátrica y DM2:

El efecto beneficioso de la cirugía bariátrica sobre la DM2 es una de las consecuencias observadas más frecuente. La DM2 se resuelve en más de tres cuartas partes de los pacientes y cerca del 85% presentan una mejoría después de la cirugía con una reducción significativa en el uso de antidiabéticos orales e insulina (95).

La experiencia acumulada con varias técnicas quirúrgicas fue analizada inicialmente por **Buchwald (96)** en un **metaanálisis publicado en el 2004** en el que de 136 estudios incluidos, se analizaron a 22,094 pacientes con obesidad mórbida (IMC promedio 46.9 kg/m²) que fueron intervenidos quirúrgicamente. Después de la cirugía hubo resolución de la DM2 en el 76.8% de los pacientes y mejoría en la glucemia en el 85%. Los efectos en la DM2 variaron en relación al procedimiento quirúrgico utilizado con 98.9% de resolución en la DBP, 83.7% en la BPGYR, 71.6% en la gastroplastia y 47.9% en la GVA. La remisión de la DM2 después de BPGYR y DBP se mantiene en el tiempo y la recurrencia de diabetes 10 años después de la cirugía es rara. Sorprendentemente, mientras la remisión de la DM2 después de la GVA ocurre semanas o meses después de la cirugía coincidiendo con la pérdida de peso, el BPGYR y DBP pueden provocar la remisión de la DM2 días o semanas después de la cirugía, mucho antes de que haya ocurrido la pérdida de peso sustancial (78,95).

En el año 2009, de nuevo Buchwald H et al. (96), publicaron un meta-análisis con 135.246 pacientes (incluye 600 estudios y 3188 pacientes con DM2) y un seguimiento posterior de 2 años, que mostró una remisión de la DM2 en el 78,1% de los pacientes y una mejoría en el 86,6% de los casos. En relación al procedimiento quirúrgico, consiguieron la remisión de la DM2 en el 95,1% de las DBP, 80,3% de los BPGYR, 79,7% en gastroplastia y 56,7% tras GVA (tabla 12). Observaron mínimas variaciones a lo largo del tiempo que tal vez tengan que ver en algunos casos con la reganancia de peso, en tales casos la reaparición de la DM2 es menos agresiva que la mostrada antes de la cirugía. Sin embargo, muchos de los estudios incluidos en este meta-análisis tenía limitaciones metodológicas importantes y la calidad de los mismos es muy deficiente, no hay una clara definición de remisión de DM2 y los parámetros bioquímicos de remisión normalmente no están descritos.

Tabla 12.- Resultados de los diferentes tipos de cirugía bariátrica (96).

Resultados de los diferentes tipos de cirugía bariátrica.					
Técnica	Total	Banda gástrica ajustable	Gastroplastia	Bypass gástrico	Diversión biliopancreática
Exceso de peso perdido, %	55,9	46,2	55,5	59,7	63,6
Resolución de la DM2, %	78,1	56,7	79,7	80,3	95,1
Resolución $\geq$ 2 años, %	74,6	58,3	77,5	70,9	95,9

En el **estudio STAMPEDE** (Surgical Therapy and Medications Potentially Eradicate Diabetes Efficiently) recientemente terminado en **el año 2012, Schauer et al (97)** asignaron al azar a 150 pacientes obesos con DM2 mal controlada ($HbA1c > 7\%$) en una de estas tres ramas: 1) solo tratamiento médico intensivo, 2) BPGYR o 3) GV, con la terapia médica intensiva como complemento a los procedimientos quirúrgicos. La variable principal se definió como la proporción de participantes con un nivel de $HbA1c \leq 6\%$ a los 12 meses. Todos los participantes recibieron tratamiento médico intensivo según pautas de la ADA, incluyendo el asesoramiento de estilo de vida, control de peso, la auto-monitorización frecuente de la glucosa en sangre y el uso de los tratamientos de la diabetes más recientes, como los miméticos de las incretinas. De los 150 pacientes, 140 (93%) completaron el seguimiento a los 12 meses. Veintiuno de los 50 participantes (42%) en el grupo de BPGYR logró el objetivo primario, en comparación con 18 de 49 (37%) en el grupo de GV, y 5 de 41 (12%) en el grupo de tratamiento médico. Todos los participantes resueltos en el grupo de BPGYR lograron el objetivo de normalizar la $HbA1c$ sin medicamentos antidiabéticos, mientras que 5 de 18 (28%) en el GV requiere uno o más fármacos reductores de la glucosa. Por el contrario, el uso de medicamentos anti-diabéticos aumento en el grupo control médico. El porcentaje medio de pérdida de peso entre los participantes sometidos a cualquiera BPGYR o GV (25,7 y 24,7%, respectivamente) fue significativamente mayor que para los sometidos a tratamiento médico (5,2%, $p < 0,001$). Unos objetivos similares al anterior estudio se han propuesto en el ensayo clínico DiaSurg 2 puesto en marcha en Alemania con seguimiento a 8 años.

Mingrone et al (98) asignaron al azar a 60 pacientes con un $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ y una historia de DM2 de ≥ 5 años para someterse a BPGYR, DBP o tratamiento médico estándar. El objetivo primario fue la tasa de remisión de la DM2 (definida como una glucemia en ayunas $< 100 \text{ mg/dl}$ y un nivel de $HbA1c$ de $< 6,5\%$ sin tomar medicamentos antidiabéticos). Cincuenta y seis participantes (93%) completaron los 2 años de seguimiento. La remisión se logró en un 75% en el grupo de BPGYR y 95% en

el grupo de DBP. Ninguno de los participantes en el grupo de terapia médica alcanzaron la remisión.

Utilizando la definición más rigurosa recomendada por el grupo de consenso de la ADA, **Pournaras et al (99)** compararon retrospectivamente las tasas de remisión de la diabetes en 209 sujetos que se sometieron a bypass gástrico (BPGYR), gastrectomía vertical (GV) y banda gástrica (BG) en tres centros bariátricos en el Reino Unido. Un total de 72 (34,4%) tuvieron una remisión completa de la diabetes de acuerdo con la nueva definición. Las tasas de remisión fueron del 40,6% después de BPGYR, 26% después de GV y un 7% después de la BG. La tasa de remisión para BPGYR fue significativamente menor con la nueva definición que con la definición usada anteriormente (40,6% versus 57,5%; $p = 0,003$).

Numerosos estudios observacionales y unos pocos estudios randomizados han comparado la cirugía bariátrica vs el tratamiento médico para tratar la obesidad. El **único meta-análisis que incluye 11 estudios randomizados** (796 pacientes) comparando la cirugía bariátrica con el tratamiento médico ha sido publicado en el año 2013 por Gloy VL et al **(100)**. Previamente en el año 2009 una revisión sistemática de Cochrane **(56)** sugería que la cirugía bariátrica conseguía una mayor pérdida de peso, un mayor control de las comorbilidades y una mejor calidad de vida. Sin embargo, esta revisión incluye solamente 3 estudios randomizados. Estos mismos datos fueron revalidados por otra revisión sistemática publicada en el año 2013 **(101)**. Gloy VL et al evidencia que la cirugía bariátrica permite una mayor pérdida de peso y una mayor remisión de la DM2 y del síndrome metabólico. El grupo quirúrgico consiguió una pérdida de peso mayor de 26 kg en comparación con el grupo de tratamiento médico. El riesgo relativo para lograr la remisión de la DM2 fue 22 veces mayor comparado con el grupo de tratamiento médico (RR 22,1 (3,2 a 154,3), $p = 0,002$) y el riesgo relativo para lograr la remisión del síndrome metabólico fue de 2,4 veces mayor (RR 2,4 (1,6 to 3,6), $p < 0,001$). No se describió ninguna muerte perioperatoria o complicaciones cardiovasculares en el grupo sometido a cirugía bariátrica. Los efectos secundarios más frecuentes en este grupo fueron la anemia (15% en técnicas malabsortivas) y las reintervenciones quirúrgicas (8%). Los resultados están limitados a un seguimiento de 2 años y basado en un pequeño número de pacientes.

2.4.1.1.- Efectividad de los diferentes procedimientos quirúrgicos:

Se han descrito diferentes técnicas quirúrgicas bariátricas que son efectivas para conseguir una adecuada pérdida de peso. Aquellas técnicas mixtas y malabsortivas consiguen una mayor pérdida de peso y con ello una mayor tasa de remisión de la DM2 en comparación con las técnicas no derivativas. Estas técnicas provocan cambios en las hormonas gastrointestinales que explican la rápida remisión de la DM2 días después de la cirugía, antes de que la pérdida de peso haya sido efectiva. Lo que todavía no está claro es, si estos cambios son duraderos.

Recientemente, ha sido publicado un update Cochrane review a finales del año 2014 (102) donde se analizan los efectos de los diferentes procedimientos bariátricos comparados con el tratamiento médico convencional y su efecto en la pérdida de peso y en las diferentes comorbilidades. Esta revisión recoge 22 estudios clínicos randomizados con un total de 1798 pacientes y un seguimiento máximo de hasta 10 años. Las conclusiones más relevantes son las siguientes:

- Tratamiento quirúrgico vs tratamiento médico:
 - Mayor pérdida de peso, mejoría en la calidad de vida y mejoría de la remisión de la DM2 con la cirugía bariátrica: calidad de evidencia media.
 - En el grupo quirúrgico hay 0% de mortalidad.
 - Efectos adversos de hasta el 37% en el grupo quirúrgico vs 25% en el grupo médico. Reintervenciones quirúrgicas hasta un 13%.
- BPGYR vs BGA:
 - Mayor pérdida de peso e IMC a los 5 años con el BPGYR: calidad de evidencia media.
 - Mayor remisión de la DM2 con el BPGYR.
 - Complicaciones quirúrgicas 26,1% BPGYR vs 11,6% BGA.
- BPGYR vs gastrectomía vertical (GV):
 - No hay diferencias significativas en la pérdida de peso, ni en la mejoría de las comorbilidades salvo el reflujo gastroesofágico (el GV está contraindicado): calidad de la evidencia baja.
 - Las reintervenciones quirúrgicas: 6,7-21% BPGYR vs 3,3-34% GV.
- Minibypass gástrico consigue una mayor pérdida de peso y mayor remisión de DM2 en comparación con la GV para pacientes con IMC 25-35 kg/m².

- Derivación biliopancreática con cruce duodenal (BPD) vs BPGYR:
 - Mayor pérdida de peso en pacientes con elevado IMC tras BPD: calidad de evidencia media.
 - Con el BPD se obtiene una mejoría de la HbA1c <5% a los tres años en el 82-100% de los pacientes.
 - Las reintervenciones quirúrgicas: 16-27% BPD vs 4,3-8,3% BPGYR.
- Bypass duodenoyeyunal con gastrectomía vertical vs BPGYR:
 - No existen diferencias significativas ni en la pérdida de peso, ni en la remisión de la DM2: calidad de la evidencia baja.
- GV vs BGA:
 - Mayor pérdida de peso a los tres años con la GV: calidad de la evidencia baja.

2.4.2.- Efecto de la pérdida de peso en DM2:

2.4.2.1.- Pérdida de peso no quirúrgica:

La DM2 está estrechamente relacionada con el sobrepeso y/o la obesidad ya que dos tercios de los pacientes con DM2 tienen un IMC de 27kg/m² o más. Los pacientes DM2 requieren con frecuencia una combinación de medicaciones pero, la pérdida de peso es el tratamiento más efectivo para mejorar el control de la glucemia, disminuir las complicaciones asociadas y reducir la mortalidad. Una revisión sistemática ha demostrado que la mejoría en el control de la glucosa está estrechamente relacionada con el grado de peso perdido (103). Sin embargo, la pérdida de peso en pacientes obesos y diabéticos a través de dieta, ejercicio y tratamiento farmacológico es un efecto poco duradero y usualmente seguido de una nueva ganancia de peso.

2.4.2.2.- Pérdida de peso mediante cirugía:

A diferencia de los tratamientos conservadores, los resultados de la cirugía bariátrica para conseguir y mantener en el tiempo la pérdida de peso son muy buenos. La cirugía bariátrica no solo ha conseguido un efecto importante en la reducción de peso en pacientes obesos si no también ha mostrado resultados esperanzadores en la curación de la DM2.

En el estudio SOS (swedish obese subjects) que incluyó a 4.047 sujetos obesos se comparó un grupo tratado quirúrgicamente (siendo la mayoría de los procedimientos

gastroplastias, es decir, procedimientos restrictivos en los que no existe bypass gastrointestinal) contra un grupo control con tratamiento convencional (dieta más ejercicio). A los 2 y 10 años de seguimiento, el grupo quirúrgico tuvo una pérdida de peso de 23,4% y 16,1% mientras que el grupo control tuvo un incremento de 0,1 y 1,6% respectivamente. Las tasas de remisión de diabetes fueron mayores en el grupo quirúrgico que en el grupo control. Este estudio proporciona la evidencia más detallada y convincente del efecto de la cirugía bariátrica sobre la historia natural de la DM2 (81).

Pontioli et al. (104) estudiaron varios factores metabólicos en 143 pacientes obesos tratados quirúrgicamente (GVA que es un procedimiento meramente restrictivo) comparados con 120 sujetos controles obesos sometidos a un tratamiento convencional. Al año y 3 años encontraron que después de la cirugía hubo cambios en la distribución de la grasa corporal, principalmente disminución en la grasa visceral, mejoría en la resistencia a la insulina, normalización de la glucosa y HbA1c y mejoría de las dislipemias que fueron proporcionales al grado de peso perdido.

En el momento actual, solo hay un ensayo aleatorizado publicado por Dixon et al. (105) en el que 80 pacientes con obesidad leve-moderada (IMC 30-40 kg/m²) y DM2 de <2 años de duración fueron asignados a tratamiento médico intensivo o BGA. A los 2 años de seguimiento, el grupo quirúrgico tuvo una pérdida de peso de 8,6% frente a 5,2% del grupo control. El número de pacientes que logró la remisión de la DM2 fue mayor en el grupo quirúrgico que en el grupo control, con unas tasas de 73% y 13% respectivamente. Este análisis mostró que la mejoría en la sensibilidad a la insulina después de la cirugía se predecía mejor por el grado de pérdida de peso y por la corta duración de la historia de diabetes.

No hay duda que la pérdida y mantenimiento del peso en pacientes obesos tiene un efecto clínico en el tratamiento y remisión de la DM2 y que la pérdida de peso parece ser el principal mecanismo de acción en la cirugía bariátrica no derivativa. En la cirugía bariátrica mixta o malabsortiva la reconfiguración de la anatomía intestinal es más importante que la pérdida de peso en el control de la DM2.

La pérdida de peso posterior a estos procedimientos, la dieta hipocalórica y en menor cantidad distribuidas a lo largo del día reducen los niveles de glucosa en sangre. La pérdida de grasa visceral provoca un aumento en la sensibilidad a la insulina, adiponectina y receptores de insulina en el músculo, además de disminuir los lípidos intramusculares, acyl-CoA y estimulación de las cs-β. Sin embargo, los mecanismos

resultantes de la pérdida de peso y la disminución de la ingesta no explican por sí solos el mejor control glucémico inmediato a la cirugía, sugiriendo mecanismos adicionales entero-hormonales.

2.4.3.- Efecto de la cirugía bariátrica en las cs-β:

Como hemos visto con anterioridad, Dixon et al. (106) han demostrado en un ensayo aleatorizado cómo la remisión de la DM2 tras la cirugía bariátrica se predecía mejor por el grado de pérdida de peso y por la corta duración de la historia de diabetes. Posteriormente, otros estudios han publicado unos resultados similares. Esto se explica porque la sensibilidad a la insulina mejora tras la pérdida de peso y porque la función de las cs-β del páncreas mejora en aquellos pacientes con una historia corta de DM2.

El tiempo de evolución de la DM2 parece ser un factor clave para lograr la remisión de la DM2 tras la cirugía bariátrica a través del mejor funcionamiento de las cs-β. El estado metabólico e inflamatorio crónico que caracteriza la obesidad produce un círculo vicioso de deterioro y pérdida de masa de cs-β, en gran medida a través de un incremento de la apoptosis y por tanto un incremento de la necesidad de medicación hipoglucemiante. Existe un componente reversible en el deterioro de las cs-β, ya que con la pérdida de peso mejora la respuesta de las cs-β a la glucosa. Si el procedimiento quirúrgico se realiza antes de que el fracaso de las cs-β haya ocurrido, entonces la disminución duradera de peso irá acompañada de una alta probabilidad de remisión a largo plazo (82).

2.4.4.- ¿Es la DM2 una enfermedad quirúrgica?

Tras los resultados obtenidos por diversos estudios en los que se demuestra como la remisión de la DM2 ocurre días o semanas después de la cirugía cuando aún no ha tenido lugar la pérdida de peso sustancial, parece lógico pensar en esta cuestión.

Para demostrar si el control de la diabetes era o no el resultado de la pérdida de peso asociada a la cirugía bariátrica, Rubino et al. (107) realizaron un estudio experimental con ratas Goto-Kazikazi (modelo diabético no obeso) a las que practicaron una anastomosis gastroyeyunal. Cuando no cerraron el píloro no obtuvieron ningún resultado en la glucemia, ya que una parte del alimento seguía pasando a través del duodeno. Al cerrar el píloro, había mejoría en los valores de

glucosa y tolerancia a la misma con independencia de la pérdida de peso y/o disminución del aporte energético. Este estudio fue la primera demostración experimental de que el efecto antidiabético de la cirugía gastrointestinal (bypass) no es exclusivo de los individuos obesos y que la pérdida de peso y/o disminución de la ingesta calórica no explica por completo la mejoría de la DM2 tras la cirugía.

Estudios clínicos preliminares también han confirmado estos hallazgos en humanos. Cohen et al. (108) realizaron una gastroyeyunostomía con exclusión duodenal (GYED) para tratar la DM2 en dos pacientes no obesos. Estos pacientes normalizaron los niveles de glucosa y de HbA1c a pesar de no haber cambios en el IMC. Incluso se han observado casos también de remisión de la DM2 después de gastrectomías y resecciones gástricas parciales (109), los cuales, al igual que la GYED y BGYR se caracterizan por un grado variable de bypass de intestino proximal.

Estos estudios muestran que las intervenciones de bypass gastrointestinal pueden lograr el control de la DM2 por mecanismos que son independientes del tratamiento de la obesidad y de la pérdida de peso inducida tras la cirugía. Por lo tanto, la DM2 es, per se, potencialmente susceptible de tratamiento quirúrgico.

2.4.5.- Otros beneficios de la cirugía bariátrica en pacientes DM2:

La obesidad mórbida se asocia con un gran número de problemas de salud, además de la DM2. Una revisión de más de 1,4 millones de participantes en estudios prospectivos en gran parte de América del Norte, Europa y Australia muestra un riesgo de mortalidad directamente relacionado con el IMC (110) (tabla 13). Un análisis similar encontró que el riesgo de muerte relacionada con la diabetes se cuadruplicó en individuos obesos mórbidos (111).

Tabla 13.- Hazard ratios mortalidad: raza blanca y no fumadora.

IMC (kg/m ²)	22,5-25	30-35	35-40	40-45
Mujer, blanca	1,0	1,44	1,88	2,51
Hombre, blanco	1,0	1,44	2,06	2,93

El Swedish Obese Subjects Study (112) después de un seguimiento medio de los participantes de 11 años concluyó que la cirugía bariátrica se asocia con una reducción del 29% de la mortalidad por cualquier causa en pacientes obesos mórbidos y una reducción específica en la incidencia de cáncer en mujeres (113). Un gran estudio de cohortes retrospectivo publicado en 2007 que incluía casi 8000 pacientes (114),

comparaba la tasa de mortalidad a largo plazo en un grupo de enfermos obesos sometidos a BPGYR con un grupo control. El análisis reportó una reducción de la mortalidad global a largo plazo del 40% en el grupo quirúrgico. Las reducciones específicas de mortalidad fueron: 56% por enfermedad coronaria, 92% para la diabetes y 60% para el cáncer en comparación con el grupo control.

Por tanto, sería de esperar que los pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica como tratamiento, principalmente para la DM2, experimenten también los beneficios de la pérdida de peso en otros aspectos de su salud.

2.5.- MECANISMOS DE CONTROL DE LA DM2 TRAS EL BPGYR. BENEFICIOS MÁS ALLÁ DE LA PÉRDIDA DE PESO:

Día a día, la experiencia de los equipos de cirugía bariátrica ha demostrado que el BPGYR y las técnicas malabsortivas pueden normalizar completamente los valores de glucosa en pacientes obesos y DM2 en las semanas siguientes a la intervención, incluso antes de que haya ocurrido una pérdida de peso significativa. Este efecto que no se observa en procedimientos restrictivos sugiere que el procedimiento quirúrgico en sí mismo (exclusión de la mayoría del estómago, duodeno y parte del yeyuno del circuito alimentario; exclusión que se realiza no solo con el BPGYR sino también en procedimientos malabsortivos) afecta directamente a la homeostasia de los carbohidratos.

Antes de continuar con los mecanismos específicos del BPGYR, que también se observan en los procedimientos malabsortivos como la DBP, recordemos que la DM2 se caracteriza por defectos en múltiples órganos:

- **Disminución de la sensibilidad a la insulina** por los tejidos periféricos.
- Alteración pancreática: **defecto en la función de las $\text{cs-}\beta$** que provoca una **disminución en la secreción de insulina** y defecto en las $\text{cs-}\alpha$ que provoca **un incremento en la secreción de glucagón**.
- **Liberación de glucosa hepática.**
- Alteración en el efecto de las **hormonas gastrointestinales**.

2.5.1.- BPGYR y la pérdida de peso:

No hay duda que la pérdida y mantenimiento del peso en pacientes obesos tiene un efecto clínico en el tratamiento y remisión de la DM2. La pérdida de peso posterior a estos procedimientos, la dieta hipocalórica y en menor cantidad distribuidas a lo largo del día reducen los niveles de glucosa en sangre. La pérdida de grasa visceral provoca un aumento en la sensibilidad a la insulina, adiponectina y receptores de insulina en el músculo, además de disminuir los lípidos intramusculares, acyl-CoA y estimulación de las $\text{cs-}\beta$. Sin embargo, los mecanismos resultantes de la pérdida de peso y la disminución de la ingesta no explican por sí solos el mejor control glucémico inmediato a la cirugía, sugiriendo mecanismos adicionales entero-hormonales.

2.5.2.- BPGYR y la restricción calórica:

BPGYR es una técnica quirúrgica que produce la pérdida de peso mediante un efecto restrictivo y en menor medida malabsortivo. Induce una reducción significativa del consumo de calorías y sabemos que el efecto beneficioso de la restricción calórica sobre la glucemia es evidente. Provoca una restricción calórica por tres mecanismos que actúan conjuntamente (115):

-Mecánico: por el limitado volumen del reservorio gástrico. El descenso de la ingesta calórica afecta al metabolismo de la glucosa. Si la restricción calórica normalizara por si sola los valores de glucemia, las tasas de remisión de la DM2 debería ser igual en todos los tipos de cirugía bariátrica. Sin embargo, la completa resolución de la DM2 ocurre días después del BPGYR y de las técnicas malabsortivas pero tarda meses en los procesos restrictivos.

-Descenso de la saciedad: esta técnica quirúrgica puede modular la saciedad perturbando ciertas señales neurointestinales y favoreciendo la saciedad en el periodo postprandial aumentando determinadas hormonas como el PYY o la neoglucogénesis intestinal. También parece disminuir los niveles de péptidos anorexígenos como la grelina.

-El mecanismo final que puede contribuir a una restricción en la ingesta calórica después del BPGYR es el tipo de ingesta selectiva adoptada espontáneamente por estos sujetos para evitar el síndrome de dumping postprandial.

Diversos estudios (116,117) sugieren que la disminución de la ingesta de calorías por si sola representa una rápida mejoría en la resistencia a la insulina en la primera semana después del BPGYR.

2.5.3.- BPGYR y sensibilidad a la insulina:

Muchos estudios han demostrado un descenso de la resistencia a la insulina después de la cirugía bariátrica determinada por diversos análisis de laboratorio. Un grupo neozelandés demostró que el BPGYR incrementa significativamente la sensibilidad a la insulina en pacientes con obesidad mórbida desde el sexto día postquirúrgico cuando la pérdida de peso es todavía escasa (118). Los cambios en la sensibilidad a la insulina después de BPGYR varían entre los diferentes tejidos. Una marcada mejoría en la sensibilidad a la insulina hepática se observó 1 semana después del BPGYR y persistió hasta 1 año, mientras que la sensibilidad a la insulina de los

tejidos periféricos, incluyendo el músculo esquelético y tejido adiposo, no cambió durante el postoperatorio temprano, pero mejoró gradualmente a partir de entonces (119).

El incremento de la sensibilidad a la insulina observado en procedimientos restrictivos depende estrictamente del peso perdido, mientras que con el BPGYR, los cambios en HOMA (índice de sensibilidad a la insulina) después de la cirugía son independientes de la pérdida de peso pero correlacionados con el grado de resistencia a la insulina antes de la cirugía (120). Además, la casi normalización de la sensibilidad a la insulina puede verse en pacientes sometidos a BPGYR incluso cuando el IMC no retorne a valores normales en el seguimiento postoperatorio y el paciente permanezca siendo obeso. A este respecto, parece que hay muchos posibles mecanismos para mejorar la sensibilidad a la insulina después de BGYR (121). En conclusión, la sensibilidad a la insulina hepática mejora inmediatamente después de BGYR y se explica en gran parte por la restricción de calorías, mientras que la sensibilidad periférica a la insulina podría mejorar gradualmente de acuerdo con la pérdida de peso.

2.5.4.- BPGYR y producción de glucosa hepática:

La mejoría de la sensibilidad hepática a la insulina es crucial en la homeostasis normal de la glucosa debido a que conduce a la disminución de la producción hepática de glucosa (PHG). Cabe destacar, que esta mejoría se produce drásticamente incluso antes de que ocurra cualquier reducción significativa de peso, en el postoperatorio inmediato (119). Un estudio (122), observó un descenso temprano de PHG durante una sobrecarga oral de glucosa en pacientes postoperados de BPGYR al año y 4 años de la cirugía.

Por un lado, los pacientes con DM2 presentan un estado de hiperglucagonemia que mejora con la pérdida de peso provocada por la dieta. Además, los niveles de glucagón disminuyen tras la administración de análogos de GLP-1. Por lo tanto, se cree que la pérdida de peso y el incremento del GLP-1 observado tras el BPGYR disminuye los niveles de glucagón y por consiguiente, la neoglucogénesis hepática (123). Sin embargo, los estudios son contradictorios por ahora.

Por otro lado, un estudio realizado en ratones concluyó que la neoglucogénesis intestinal se incrementaba después de procedimientos derivativos (donde existe una exclusión duodenal) pero no después de procedimientos restrictivos. Explican que la

glucosa producida en el intestino llega al sistema porta, donde conexiones nerviosas con el SNC provocan una reducción en la ingesta y una mayor sensibilidad hepática a la insulina. La exclusión duodenal utilizada en el BPGYR y en los procedimientos malabsortivos puede explicar el rápido incremento de la sensibilidad a la insulina con independencia de la pérdida de peso (124).

Aunque el mecanismo exacto en la mejoría de la sensibilidad hepática a la insulina después del BPGYR es todavía difícil de explicar, la disminución de la cantidad de grasa intrahepática podría ser la responsable (125).

2.5.5.- BPGYR y $\text{cs-}\beta$:

Los pacientes con DM2 se caracterizan también por un defecto en la secreción de insulina debido al defecto existente en las $\text{cs-}\beta$ del páncreas. En muchos casos, la cirugía bariátrica malabsortiva y mixta como el BPGYR parece invertir totalmente el fenotipo diabético. La sensibilidad de las $\text{cs-}\beta$ se incrementa de manera importante tras el BPGYR. La drástica reducción tanto de la hiperglucemia como de la hiperlipidemia, dos condiciones altamente tóxicas para las $\text{cs-}\beta$, sin duda contribuye a mejorar la función de estas células a largo plazo (126). Otra hipótesis para explicar esta aparente inversión del fenotipo diabético es que BPGYR puede restaurar esta masa de células endocrinas a través de la proliferación o descenso de la apoptosis. El aumento inadecuado de insulina postprandial después de la cirugía, la cual puede provocar estados de hipoglucemia en algunos casos, apoyan esta teoría (127).

Además, la función de las $\text{cs-}\beta$ en pacientes DM2 obesos mórbidos mejora inmediatamente después del BPGYR en relación con un aumento de la secreción de GLP-1. (128). Al administrar antagonistas de GLP-1 (exendina) se observó un descenso en la secreción de insulina postprandial en estos enfermos (129).

Por otro lado, a diferencia de la respuesta a la insulina tras la administración de glucosa oral, cuando se administró glucosa intravenosa no se observaron cambios en los niveles de insulina (119). Esto pone de manifiesto, que aunque, la mejoría en la función de las $\text{cs-}\beta$ después del BPGYR se debe principalmente a un aumento en la secreción de GLP-1, también debe existir la implicación de otros mecanismos gastrointestinales en este tipo de cirugía que intervengan en el aumento de la secreción de insulina.

2.5.6.- BPGYR y su efecto anatómico:

Como ya hemos visto, la rápida resolución de la diabetes después del BPGYR y DBP sugiere que el control de la diabetes después de intervenciones de bypass gastrointestinal es una consecuencia directa de los cambios en la anatomía gastrointestinal y no solo el resultado de la pérdida de peso y la disminución de la ingesta calórica. Por tanto, estos resultados apoyan que el tracto gastrointestinal juega un papel importante en la homeostasia energética y existe evidencia de que las hormonas gastrointestinales están implicadas en la regulación de la homeostasia de los carbohidratos. Pero es importante entender, si la mejoría en la homeostasia de la glucosa ocurre *per se* o es el resultado de la normalización de los defectos del metabolismo de la glucosa. Esta última hipótesis implica que el tracto gastrointestinal puede albergar los mecanismos fundamentales para entender la fisiopatología de la DM2. Se han propuesto dos hipótesis para explicar cuál es el efecto anatómico esencial del BPGYR en la normalización de la glucemia.

2.5.6.1.- Hipótesis del intestino posterior:

También denominada hipótesis del intestino distal por Cummings et al (130) porque refleja con mayor precisión la fisiología intestinal. Sugiere que la rápida llegada de nutrientes al intestino distal estimularía la secreción de hormonas "incretinas" (GLP-1) y PYY por las células L del íleon distal, que a su vez aumentaría la secreción de insulina.

Esta teoría se demuestra en varios estudios experimentales con ratones, a los cuales se les realizaba una anastomosis de un segmento de íleon al intestino proximal dejando intacto el estómago. Esta alteración de la anatomía intestinal provocaba una llegada más rápida de nutrientes al intestino distal que causaba un incremento en los niveles de GLP-1 y PYY mejorando la tolerancia a la glucosa y la secreción de insulina (131). Esto proporciona una excelente evidencia de que la normalización de las glucemias no está directamente relacionada con la pérdida de peso ni con la reducción en la ingesta de alimentos.

Una serie de estudios demuestran que la interposición ileal (ITI) puede también estimular la actividad de las células L potenciando un aumento de la saciedad y pérdida de peso y mejorando los resultados metabólicos (132,133). Los estudios en humanos sobre trasposición ileal, publicados por DePaula, muestran unos resultados

preliminares en la línea de lo expuesto, aunque la eficacia y seguridad de la técnica a largo plazo es aún desconocida.

Muchos sugieren que el BPGYR puede controlar los niveles de glucosa como lo hace la interposición ileal, es decir, aumentando los niveles de GLP-1 y PYY. Pero el BPGYR es una técnica quirúrgica más compleja y es necesario pensar en diferentes, o al menos, mecanismos adicionales. Comparar el BPGYR con la ITI es inexacto, ya que la ITI preserva la continuidad gastroduodenal de los alimentos. Por otro lado, la longitud de intestino bypassado en un BPGYR estándar es tal, que los nutrientes llegan al yeyuno medio o distal y no al íleon como lo hace la ITI.

2.5.6.2.- Hipótesis del intestino anterior:

F. Rubino propuso una hipótesis alternativa, también denominada hipótesis del intestino proximal, en la cual, explica como la eliminación de la exposición de la comida a la acción hormonal del antro gástrico, duodeno y yeyuno proximal, disminuye la secreción de alguna "señal desconocida" que inducen resistencia a la insulina y la DM2. En un esfuerzo por diferenciar los mecanismos de ambas hipótesis, F. Rubino en un estudio realizado sobre ratos Goto-Kakizaki (diabéticas, no obesas), demostraba una mejora en el control de la glucosa en el grupo de ratas a las que había excluido el duodeno y yeyuno proximal del tránsito alimentario (exclusión no suficiente para crear una malabsorción) realizando un bypass duodenoyeyunal. Los resultados eran claramente superiores respecto al de los grupos control y la diabetes recurría cuando se restituía la anatomía normal de las ratas (107). En un refinamiento de este modelo experimental, el grupo de Rubino colocó un tubo a lo largo del duodeno y el yeyuno proximal, que impedía el contacto de la comida con estos segmentos intestinales. El grupo control en este caso consistía en ratas en que se colocó el mismo tubo, pero esta vez fenestrado en distintos puntos, permitiendo así el contacto de nutrientes con duodeno y yeyuno proximal. Únicamente en el primer grupo se resolvió la DM2. Un estudio reciente, concluye que determinadas proteínas obtenidas del duodeno y yeyuno de ratones db/db o de seres humanos con resistencia a la insulina provocan una alteración en la señalización de la insulina y con ello la resistencia a la insulina tanto in vivo como in vitro (134).

Esta demostración sugiere que la exclusión duodenal previene la secreción de algún factor "anti-incretina" (con acción contraria a las incretinas) que puede estar implicado en la patogénesis de la diabetes y que estaría aumentando en ésta (figura 12).

Por otro lado, otro estudio del grupo de Rubino (135) halló que cuando se realizó la exclusión duodenal en ratas no diabéticas, la tolerancia a la glucosa oral empeoró en relación a sus datos prequirúrgicos; no así en las ratas diabéticas donde hubo una mejoría. Estos hallazgos demuestran la posibilidad de que la exclusión duodenal revierta procesos intestinales alterados que son propios de los sujetos diabéticos, pero que no se presentan en los sujetos no diabéticos. Esta hipótesis caracteriza a la DM2 como una enfermedad con un componente de disfunción duodenoyeyunal.

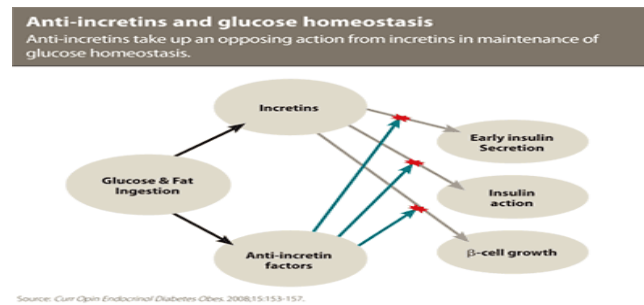


Figura 12: factor "anti-incretinas" (136).

2.5.7.- BPGYR y cambios en el eje entero-insular:

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 interviene en la homeostasis metabólica. Es imposible describir todos los factores humorales que están involucrados en la homeostasis neurohormonal gastrointestinal y que pueden tener un papel en el control metabólico. A continuación se describen los que más se han estudiado en los años recientes y que parecen intervenir en la resolución de la DM2 en los pacientes sometidos a cirugía bariátrica malabsortiva y BPGYR (figura 13) (137).



Figura 13.- Eje entero-insular (138).

2.5.7.1.- Incretinas: GLP-1 y GIP:

La principal función de las incretinas es estimular la secreción de insulina glucosa-dependiente. Las dos principales hormonas intestinales denominadas incretinas son el péptido inhibidor gástrico (GIP) y el glucagón-like-péptido-1 (GLP-1). Son secretadas rápidamente con la llegada de los nutrientes, circulan en la sangre con una vida media corta (3-7 min) y son inactivadas por la enzima DPP-IV (figura 14) (139).

•GLP-1: es un potente secretor de insulina que es secretado por las células L del íleon distal en respuesta a la ingesta de nutrientes y actúa de diferentes formas (139,140,141):

- Actúa en los islotes pancreáticos inhibiendo la secreción de glucagón y con ello disminuyendo la producción hepática de glucosa y estimulando la biosíntesis de insulina en las α - β .
- Disminuye el vaciamiento gástrico, con lo cual retrasa la digestión y la glucemia postprandial.
- Actúa en el SNC induciendo saciedad y disminuyendo la ingesta calórica.
- Mejora la sensibilidad a la insulina aumentando la lipogénesis en los adipocitos y la glucogénesis en los hepatocitos y en el músculo esquelético.

•GIP: es secretado por las células k localizadas principalmente en el duodeno como respuesta a la llegada de nutrientes ricos en grasa y carbohidratos y actúa de diferentes formas (139,140):

- Actúa en las α - β del páncreas aumentando la secreción de insulina a través de los mismos mecanismos que GLP-1, aunque es menos potente.
- Estimula la actividad lipoprotein-lipasa.
- No afecta ni al vaciamiento gástrico ni a la saciedad.

•Defectos de las incretinas en la obesidad y diabetes: en pacientes con DM2 el efecto de las incretinas está disminuido por mecanismos todavía desconocidos. Se cree que la disminución de la actividad insulínica del GIP es debido a un defecto en la expresión y regulación de los receptores del GIP sobre las α - β . Los niveles de GIP en DM2 son normales con respecto a sujetos sin DM2, pero la administración exógena de GIP no incrementa la secreción de insulina, lo que sugiere una resistencia al GIP en pacientes DM2, la cual, desaparece cuando se normalizan los niveles de glucemia. Sin embargo, los niveles de GLP-1 están disminuidos en la obesidad y en la DM2 y a diferencia del GIP, los tejidos diana responden normalmente cuando los niveles GLP-1 se restauran administrándolos por vía intravenosa (139,140).

Múltiples estudios transversales y longitudinales han demostrado el incremento en la secreción de la hormona GLP-1 después del BPGYR. El aumento es muy marcado y superior al que se produce tras una pérdida de peso equivalente, obtenida tras la colocación de una BGA o la pérdida de peso asociada al tratamiento dietético (6 veces superior) (142). El mecanismo por el que se produce este aumento no es del todo bien conocido, bien juegan un papel la aceleración del vaciamiento gástrico y el tiempo de tránsito intestinal tras el BPGYR, como también algunos factores neurales. Además, este efecto persiste en el tiempo, prolongando el efecto a largo plazo para los pacientes operados. Las bases fisiológicas del papel de GLP-1 en el control glucémico sugieren que su mejoría pueda ser fundamental en la resolución de la DM2 tras el BPGYR. Aun siendo ello posible, deben tenerse en cuenta al menos dos consideraciones: en primer lugar, los estudios publicados muestran una asociación (que no demuestra causalidad) entre la mejoría en la secreción de GLP-1 y la resolución de la DM2 y en segundo lugar, se ha descrito una resolución de la DM2 tras el BPGYR, incluso en ausencia de aumento de GLP-1. Así pues, aunque GLP-1 pueda jugar un papel en la resolución de la DM2 tras el BPGYR este rol no está del todo bien establecido.

Al contrario que para la GLP-1, existen pocos trabajos sobre las hormonas GIP en relación a la resolución de la DM2 tras el BPGYR y con unos resultados poco concluyentes.

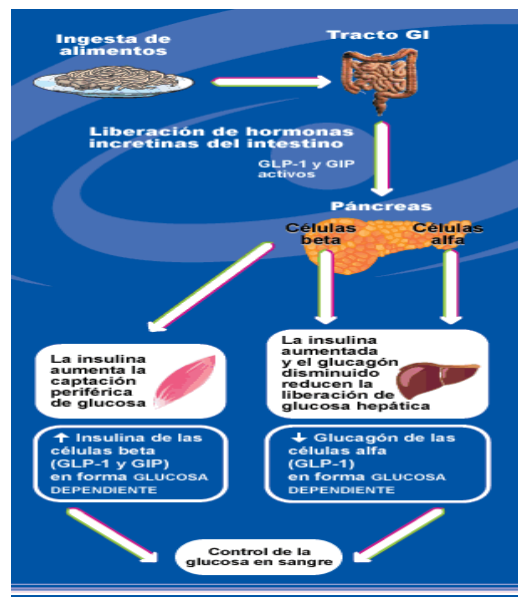


Figura 14.- Incretinas (143).

2.5.7.2.- No incretinas:

Existe una gran cantidad de hormonas gastrointestinales que intervienen en la homeostasia de la glucosa tras el BPGYR y que hoy en día están en estudio para intentar dilucidar su mecanismo de actuación tras esta cirugía. Vamos a describir las más importantes:

- Péptido YY (PYY): es co-secretado con el GLP-1 por las células L del íleon terminal en respuesta a la llegada de alimentos principalmente ricos en grasas. Aumenta la saciedad y disminuye el vaciamiento gástrico a través de receptores neuropéptidos-Y. Actúa a nivel central sobre el hipotálamo induciendo sensación de saciedad y a nivel periférico reduciendo la lipólisis y con ello la concentración de ácidos grasos libres en la sangre que conlleva un aumento de la sensibilidad a la insulina. Sus niveles se encuentran disminuidos en pacientes obesos y aun más en DM2 (140).

En el BPGYR, los cuales aceleran la llegada de nutrientes al íleon distal, debemos esperar una respuesta aumentada de PYY. Se ha publicado aumento de diez veces en las concentraciones de PYY postprandial después del BPGYR, en comparación con la respuesta observada en obesos y personas delgadas de control no operados. Esta respuesta se mantiene en el tiempo.

- Grelina: es secretada principalmente por el fundus gástrico y el duodeno y actúa sobre el hipotálamo estimulando el apetito (se incrementa antes de las comidas y disminuye tras la ingesta) y suprimiendo el gasto energético y el catabolismo graso. Además, sus receptores se expresan en los islotes pancreáticos donde inhibe la secreción de insulina por un mecanismo paracrino todavía desconocido. Se sabe que aumenta la sensibilidad a la insulina, pero todo ello relacionado con la reducción de la ingesta. Los niveles séricos de ghrelina son inversamente proporcionales al peso corporal, de tal manera, que los sujetos obesos presentan bajos niveles de ghrelina y una pérdida de peso incrementaría dichos niveles estimulando con ello el apetito (140).

En el año 2002, Cummings et al (144) publicaron un estudio que ha sido la referencia en la literatura posterior sobre los cambios en grelina en relación con la cirugía de la obesidad. En un estudio transversal estos autores encontraron que el BPGYR se asociaba a una profunda inhibición de los niveles de grelina en ayunas y una ausencia de oscilación en su concentración plasmática en relación con las comidas. Esto contrastaba con el incremento de la concentración plasmática de grelina que se producía con la pérdida de peso tras dieta hipocalórica. Estudios posteriores no han corroborado esta observación y de hecho tras el BPGYR se han descrito cambios en

grelina en todas direcciones, con descensos a corto plazo y ascensos a más largo plazo e incluso sin cambios en relación a los niveles iniciales. La mayor parte de esos estudios no se refieren a pacientes con DM2, de modo que deberíamos decir que el papel de grelina en relación a la resolución de la DM2 tras el BPGYR no está establecido.

2.5.8.- BPGYR, los ácidos biliares y la detección de nutrientes:

Además de los efectos directos de los ácidos biliares en el metabolismo de lípidos y glucosa, han surgido nuevas hipótesis que podrían explicar que las alteraciones en el metabolismo de los ácidos biliares secundarios a la cirugía bariátrica contribuyen a la resolución de la diabetes. Existe evidencia que demuestra que los ácidos biliares juegan un rol en la homeostasis de la glucosa (145) y que estos se encuentran aumentados en pacientes sometidos a BPGYR (146).

Los ácidos biliares también pueden activar factores de transcripción nuclear que regulan diferentes genes involucrados en el metabolismo de la glucosa y el colesterol. Se ha evidenciado que pueden activar el TGR5, un receptor asociado a una proteína G que regula la secreción de GLP-1(147). En los pacientes sometidos a BPGYR se producen alteraciones en el ciclo enterohepático de los ácidos biliares, que determina una mayor disponibilidad de éstos en el plasma, los cuales, podrían estimular la liberación de GLP-1. Un estudio en ratones demostró que cuando se bloqueaba este receptor, la capacidad de la cirugía bariátrica para reducir el peso corporal y mejorar la tolerancia a la glucosa se reducía sustancialmente (148).

Por otro lado, las modificaciones anatómicas producidas por el bypass gástrico determinan una mayor concentración de ácidos biliares en el segmento de intestino excluido y un aumento en la concentración de lípidos libres en el yeyuno a nivel del asa alimentaria. No se sabe cuáles son las respuestas específicas a este fenómeno, pero se ha hipotetizado que la detección de concentraciones aumentadas de lípidos a este nivel podría favorecer la saciedad precoz y la inhibición de la producción hepática de glucosa (149).

2.5.9.- BPGYR y la microbiota intestinal:

Las bacterias de la microbiota se agrupan en 4 familias, pero de ellas solo 2 son prevalentes en el colon del ser humano. La familia Bacteroidetes, que incluye el género Bacteroides, representan el 23% del genoma bacteriano, y comprenden especies

anaeróbicas Gram (-). Por su parte, la familia Firmicutes concentra el 64% del genoma bacteriano, y reúne a bacterias anaeróbicas Gram (+) como las de la clase Clostridia. Se ha propuesto el índice Firmicutes/Bacteroidetes para calificar la composición bacteriana de la microbiota. En condiciones naturales, los Bacteroidetes prevalecen sobre los Firmicutes.

Estos microorganismos contienen muchísimo material genético que puede cumplir funciones que el intestino humano está imposibilitado de realizar como (146):

- Síntesis de algunas vitaminas y procesamiento de polisacáridos complejos.
- Maduración del sistema inmune y defensa del epitelio intestinal.
- Procesar polisacáridos complejos, transformándolos en monosacáridos absorbibles e induciendo la expresión de señales lipogénicas en el parénquima hepático.
- Disminuye la oxidación de ácidos grasos que lleva a la generación y acumulación de triglicéridos en el tejido adiposo.

Los estilos de vida que desembocan en la obesidad (ingesta desproporcionada de glúcidos y grasa y disminución de fibra) traen consigo una reducción de la diversidad bacteriana de la microbiota (150) y modifican el índice Firmicutes/Bacteroidetes, a favor de bacterias con una mayor capacidad extractiva de energía.

Parece obvio que los cambios que conlleva el BPGYR (la restricción de la ingesta alimentaria y el cortocircuito gastrointestinal) resulta en una menor presencia de azúcares refinados y grasas en la dieta regular del enfermo y que el contenido alimentario ingerido se descargue directamente en las porciones finales del intestino delgado y llegue prácticamente sin digerirse al colon ascendente. Esto repercute en el índice Firmicutes/Bacteroidetes incrementándose la diversidad de las especies presentes en el colon (151). Una mayor proporción de Bacteroidetes se asocia a una menor capacidad extractiva de energía, una menor liberación de glucosa, un aumento en la producción cecal de ácidos grasos de cadena corta y una mejor respuesta del organismo a la acción de la insulina (152). Además de todo lo señalado anteriormente, la microbiota puede influir sobre la resistencia a la insulina a través de la modulación de la inflamación crónica asociada a la obesidad. Así, los cambios ocurridos en la microbiota tras la cirugía bariátrica pueden disminuir el status inflamatorio crónico propio de la obesidad, y de esta manera, favorecer una mejor utilización de la energía nutricional por las células de la periferia (153). Por tanto, la microbiota interpreta los cambios que siguen a la cirugía bariátrica y responde activamente ante ellos,

modificando la respuesta a la insulina. De esta manera, la microbiota puede modular la progresión de la DM2.

2.5.10.- Conclusión:

Si bien somos testigos de uno de los mayores avances en el tratamiento de pacientes obesos y con alteraciones en el metabolismo de la glucosa, y tenemos mucha información que sustenta a la cirugía como pilar fundamental en el manejo de estos pacientes, aún no sabemos cuáles son los mecanismos que determinan los fenómenos observados. Casi con seguridad podemos señalar que ninguno de los mecanismos descritos (figura 51), explica por sí solos los resultados obtenidos hasta ahora, y probablemente todos participan en mayor o menor medida para conseguir el resultado final. Es fundamental entonces profundizar en los fenómenos fisiopatológicos de los que somos testigos para entender en qué medida participa cada uno en la mejoría del metabolismo de la glucosa y la pérdida de peso, para determinar cómo optimizar el manejo de estos pacientes, ya sea desarrollando técnicas que se enfoquen en los puntos críticos, complementando la cirugía con otras intervenciones que comprometan a otras disciplinas o desarrollando fármacos que puedan reemplazar los cambios producidos por la cirugía.

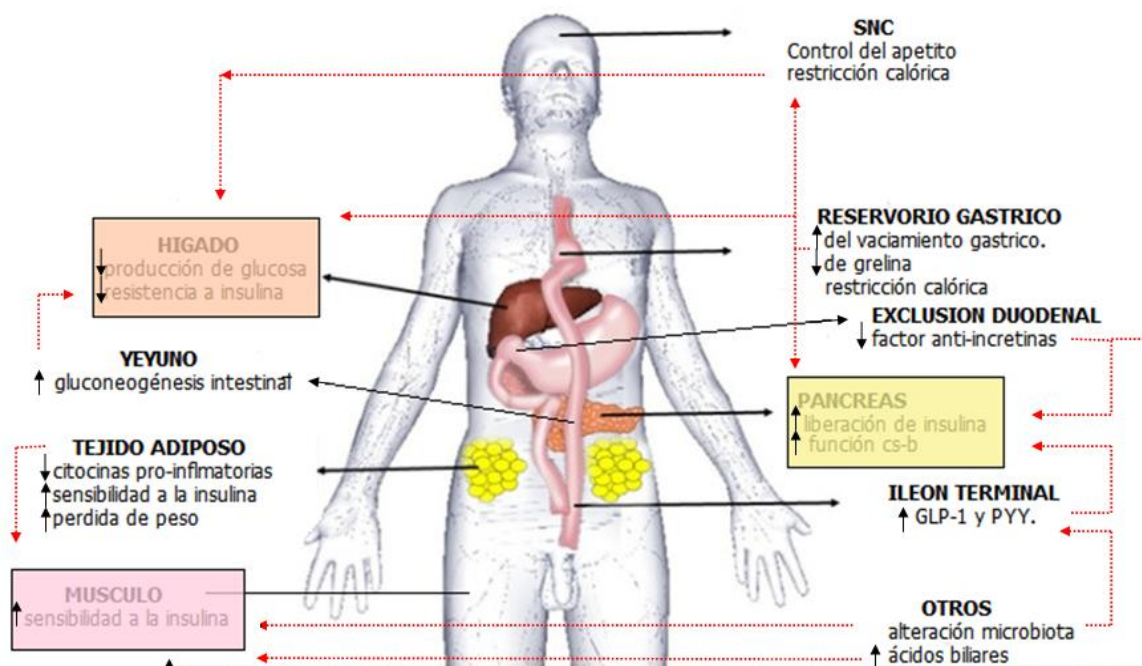


Figura 15.- Efecto de la cirugía bariátrica en la DM2.

2.6.- FACTORES QUE PREDICEN LA REMISIÓN DE LA DM2 DESPUÉS DEL BPGYR.

Diferentes estudios han demostrado que la cirugía bariátrica consigue una tasa de remisión de la DM2 entorno 40-80%. Evidentemente la cirugía metabólica no puede ser un tratamiento alternativo para todos los pacientes con DM2. Es necesario establecer que pacientes con DM2 constituyen un serio problema y si la cirugía metabólica sería más efectiva en estos pacientes que el tratamiento médico, ya que, no todos los pacientes con DM2 son iguales.

Por ejemplo, un paciente con DM2, una duración de 10 años, tratado con metformina y con buen control glucémico no es lo mismo que un paciente con DM2, una duración de 10 años, tratado con insulina y mal control glucémico. Si el resultado de la cirugía metabólica consigue una remisión del 85% en el primer tipo de pacientes, estos resultados no cambiarían probablemente la práctica clínica de los médicos. Además, requeriría un estudio de morbi-mortalidad a largo plazo que demostrara que la cirugía metabólica reduce significativamente la morbi-mortalidad en comparación con aquellos que continuaran con tratamiento médico con metformina. Sin embargo, si la cirugía metabólica, en el segundo tipo de pacientes, consigue frenar la necesidad de tratamiento de insulina e incluso la remisión de la DM2 en un 85% de los pacientes, esto sería de gran importancia para los profesionales, independientemente de los resultados de morbi-mortalidad a largo plazo.

2.6.1.- Historia natural de la DM2, ¿cuándo operar?:

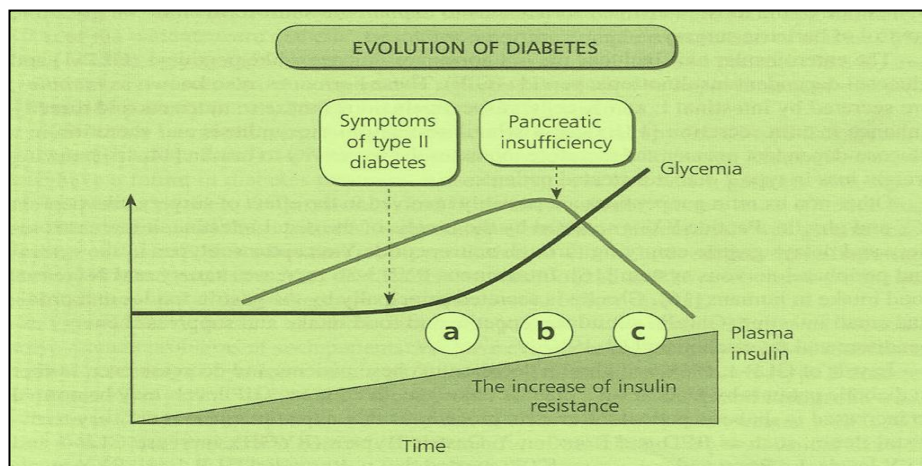


Figura 16. Evolución de la diabetes (154).

Utilizar la cirugía metabólica en el estadio final de la enfermedad (Figura 16,c), cuando los enfermos están siendo tratados con insulina y con una baja reserva pancreática (la masa de $\text{cs-}\beta$ se encuentra reducida) es algo arriesgado. Hemos visto, que las incretinas actúan sobre las $\text{cs-}\beta$ aumentando la secreción de insulina, por ello, en muchos protocolos de cirugía metabólica, con pacientes con IMC <35 , se ha introducido los niveles de péptido-C (parámetro utilizado para evaluar la función de las $\text{cs-}\beta$) como un factor a tener en cuenta para considerar esta cirugía. No existen estudios que evalúen los niveles óptimos de péptido-C para conseguir la mayor tasa de resolución de DM2, aunque la mayoría de profesionales consideran que debe ser mayor de 1.2 ng/mL.

Tampoco parece razonable utilizar la cirugía metabólica en el estadio inicial de la enfermedad (figura 16,a), cuando las medidas higiénico-dietéticas y el uso de antidiabéticos orales (fundamentalmente la metformina) son muy efectivos, como muestran diversos estudios.

En el estadio intermedio de la enfermedad (figura 16,b), cuando los antidiabéticos orales empiezan a ser insuficientes para controlar los niveles de glucemia, cuando comienza a haber un alto grado de resistencia a la insulina y cuando la masa de $\text{cs-}\beta$ todavía está preservada, parece ser el momento ideal de considerar la cirugía como tratamiento de la DM2 (154).

2.6.2.- Predictores de remisión de la DM2:

A la hora de establecer la cirugía metabólica como un tratamiento alternativo a los pacientes con DM2, debemos tener en cuenta, que estos procedimientos pueden ser irreversibles y presentan complicaciones a corto y largo plazo. Además, aunque la mayoría de los pacientes obtienen una importante mejoría en la DM2, no todos logran una remisión de la misma y algunos, no obtienen ningún beneficio. Por tanto, solamente podremos obtener unos resultados óptimos si seleccionamos a los pacientes apropiados. Más importante que esto, sería identificar a los pacientes que NO van a responder a los procedimientos quirúrgicos. Algunos estudios han identificado factores preoperatorios asociados a la remisión de la DM2: edad, sexo, duración de la DM2, control glucémico (HbA1c, glucosa), niveles de péptido-C, IMC, etnia y el uso de medicación. Sin embargo, las conclusiones de estos estudios son diversas e inconsistentes.

Recientemente, ha sido publicado un meta-análisis que recoge 15 estudios (9 retrospectivos, 5 prospectivos y 1 observacional) y un total de 1.753 enfermos con DM2 a los que se les sometió a cirugía metabólica (13 estudios BPGYR y en 2 estudios GV) con un seguimiento que va desde los 6 a los 36 meses (155). Al evaluar los factores predictores obtiene los siguientes resultados:

- **IMC:** no muestra una asociación significativa entre el IMC y la remisión de la DM2.
- **Edad:** indican que los enfermos más jóvenes podrían tener mayores tasas de remisión de DM2.
- **Sexo:** no muestra una asociación significativa entre el sexo y la remisión de la DM2.
- **Duración de la DM2:** los pacientes con una duración más corta de la DM2 podrían tener mayores tasas de remisión de DM2.
- **Niveles de glucosa:** los pacientes con niveles de glucosa más bajos podrían tener mayores tasas de remisión de DM2.
- **Niveles de HbA1c:** los pacientes con niveles de HbA1c más bajos podrían tener mayores tasas de remisión de DM2.
- **Niveles de péptido-C:** los pacientes con niveles de péptido-C más elevados podrían tener mayores tasas de remisión de DM2.
- **Tratamiento con insulina:** los pacientes tratados con inulina previamente podrían tener menores tasas de remisión de DM2.

Por tanto, podríamos decir, que los factores predictores de remisión de la DM2 serían la edad, la duración de la DM2, el tratamiento médico y el control glucémico previo a la cirugía (niveles de glucosa, HbA1c y péptido-C). Otros estudios, muestran que la remisión de la DM2 parece estar asociada con una adecuada pérdida de peso, siendo el %EWL un factor predictor de remisión de DM2 (156,157,158). No obstante, son necesarios ensayos clínicos randomizados que utilicen los criterios descritos por la ADA en relación a la remisión de la DM2 con un seguimiento clínico a largo plazo.

2.6.3.- DiaRem Score:

No hay un método que nos permita predecir preoperatoriamente la probabilidad de remisión de la DM2. Por ello, es importante identificar un algoritmo o score que permita a los pacientes, médicos y cirujanos predecir estos resultados y comprobar su relevancia en la práctica clínica. En la literatura existen 6 modelos publicados:

regresión logística (3), algoritmos (1) y scores (2) que han sido utilizados para predecir la remisión de DM2. Sin embargo, no han sido validados en cohortes independientes (159), sino que frecuentemente son estudiados en un único grupo de pacientes, en los que existe diferentes técnicas quirúrgicas, diferentes definiciones de remisión de DM2, etc. Recientemente, ha sido publicado un estudio donde se comparan los diferentes modelos llegando a la conclusión que el DiaRem Score es fácil de usar y constituye el mejor modelo para predecir la remisión de la DM2 debido a que presenta el menor error (15,9%) cuando es comparado con los otros métodos. A continuación mostramos los 6 métodos hasta ahora publicados en la literatura: (159)

1. Hayes et al. Simple logistic (160):

$$\frac{e^{\text{logit}}}{1+e^{\text{logit}}} > 0,5: \text{ donde logit} = 5,86 - 1,96 \times \text{InsTT} - 0,44 \times \text{HbA1c}$$

(InsTT es 1 si el paciente necesita insulina o 0 si no la necesita).

2. Hayes et al. Algoritmo (160) (figura 17):

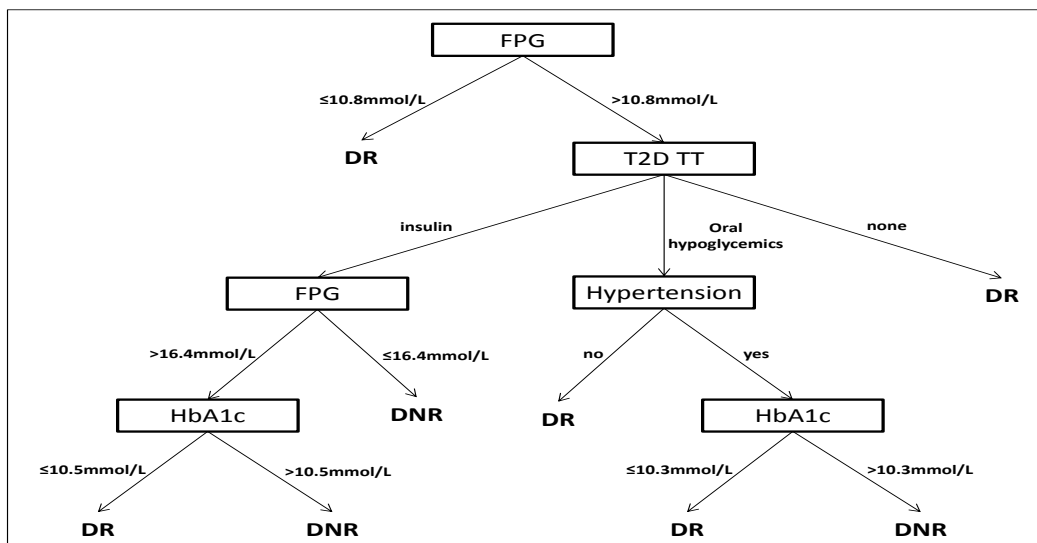


Figura 17.- Algoritmo predictor de remisión de DM2 (Hayes et al). FPG: fasting plasma glucose; T2D TT: anti-diabetic treatment, DR: subject with T2D remission, DNR: subject with no T2D remission.

3. Dixon et al. Regresión logística para predecir HbA1c ≤ 6 (161):

$$\frac{e^{\text{logit}}}{1+e^{\text{logit}}} > 0,5: \text{ donde logit} = -1,00 + 0,05 \times \text{IMC} - 2,70 \times \text{duración DM2} + 0,38 \times \text{péptido C}$$

4. Dixon et al. Regresión logística para predecir HbA1c ≤ 7 (161):

$$\frac{e^{\text{logit}}}{1+e^{\text{logit}}} > 0,5: \text{ donde logit} = -0,065 - 0,15 \times \text{duración DM2} + 1,1 \times \text{péptido C}.$$

5. Lee et al. Score system (tabla 14) (162):

Tabla 14.- Score system Lee et al: probabilidad de remision de DM2 tras BPGYR.

SCORE	0	1	2	3
IMC (Kg/m²)	< 30	30-39	40-49	> 50
Péptido C (ng/mL)	0,9-1,9	2-3,9	4-6	> 6
DURACIÓN DM2 (años)	>10	5-10	2-4,9	<2
EDAD (años)	≥ 40	<40		

Un score elevado está asociado con mayor probabilidad de remisión de DM2.

6. Still et al. DiaRem score (163):

Tabla 15.- DiaRem Score: probabilidad de remisión de DM2 tras BPGYR.

Factor predictor		Score	Probabilidad de remisión DM2
Edad (años)	< 40	0 puntos	GRUPOS 0-2 puntos: 88%-99% 3-7 puntos: 64%-88% 8-12 puntos: 23%-49% 13-17 puntos: 11-33% 18-22 puntos: 2-16%
	40-49	1 punto	
	50-59	2 puntos	
	> 50	3 puntos	
HbA1c (%)	< 6,5	0 puntos	
	6,5-6,9	2 puntos	
	7,0-8,9	4 puntos	
	> 9	6 puntos	
Trat. ADOs	NO sulfonilureas ni ISA.	0 puntos	
	SI sulfonilurea y ISA	3 puntos	
Trat. Insulina	NO insulina	0 puntos	
	SI insulina	10 puntos	
DiaRem Score		0-22 puntos	

El DiaRem score fue publicado por la La Geisinger Clinic (163). Consiste en un estudio retrospectivo con 690 pacientes DM2 sometidos a BPGYR y desarrollan un método basado en criterios clínicos preoperatorios para predecir la remisión de la DM2 después de BPGYR. Después de analizar 259 variables, crean un algoritmo y un sistema de puntuación que predice la probabilidad de remisión de DM2 (desde 2% al 99%) tras BPGYR a los 5 años de la cirugía y lo denominan DiaRem score. Para ello, utilizan 4 de esas 259 variables: edad, HbA1c, uso de insulina preoperatoria y el tipo de antidiabéticos oral. El DiaRem score recoge la puntuación desde 0-22 puntos y la divide en 5 grupos. La probabilidad de remisión de DM2 tras BPGYR a los 5 años depende de cada grupo (tabla 14). Posteriormente, el DiaRem score se utilizó para

evaluar 2 grupos de pacientes independientes (DM2 y sometidos a BPGYR: N= 276 y 113 respectivamente) pertenecientes a otra área geográfica obteniendo los mismos resultados.

Otros autores, están publicando actualmente nuevos estudios para intentar, no solo averiguar qué factores predicen la remisión de la DM2, sino para establecer un score que nos permita saber la probabilidad que tiene un determinado paciente de curarse de DM2.

2.6.4.- Hiperglucemia refractaria tras BPGYR:

Sabemos que después del BPGYR se produce una remisión de la DM2 entre el 40-80% de los pacientes y en casi todos ellos mejora el control glucémico. El estudio de los pacientes que no responden al BPGYR puede mostrarnos diferentes subtipos de DM2 con diferente fisiopatología. Así por ejemplo, el reconocimiento de pacientes insulino-dependientes ayudó a clasificar la DM en dos tipos: tipo 1 y tipo 2.

Es necesario el estudio clínico y analítico de los pacientes DM2 que no responden en absoluto a la cirugía bariátrica. El problema es que, hasta ahora, los estudios publicados no evalúan estas características específicas de la diabetes (164).

En este sentido, Rubino F. en un estudio, intenta analizar las características pre y postoperatorias de los pacientes con hiperglucemia refractaria al BPGYR (165). Cuatro pacientes cumplen la definición de "no respondedores absolutos". Estos enfermos, curiosamente, no presentaban deficiencia en la secreción de insulina (los niveles de péptido-C eran normales); se excluyó diabetes auto-inmune; 2 pacientes tenían una duración de la DM2 < 10 años; 2 pacientes habían precisado tratamiento con insulina en el preoperatorio; 2 pacientes presentan un %EWL > 50%. Dado el pequeño tamaño muestral del estudio, no se puede determinar la prevalencia exacta o la causa de este fenómeno. Sin embargo, se obtienen 3 conclusiones muy importantes:

- La hiperglucemia refractaria en los pacientes con %EWL >50% apoya la idea de que, los mecanismos antidiabéticos del BPGYR son parcialmente independientes del peso perdido.
- La hiperglucemia refractaria observada en los pacientes con niveles preoperatorios normales de péptido-C, corta duración de la DM2 y en aquellos sin necesidad de tratamiento con insulina, no explica el fracaso del BPGYR

como consecuencia de una insuficiencia pancreática o un estadio avanzado de la DM2.

- Como el BPGYR ha demostrado mejorar todos los aspectos de la fisiopatología de la DM2, la existencia de enfermos que no muestran ninguna mejoría después de la cirugía, plantea la hipótesis de la existencia de subtipos de DM2, caracterizados por presentar defectos fisiopatológicos que no mejoran tras el BPGYR.

Determinar la prevalencia exacta de la hiperglucemia refractaria a la cirugía metabólica en un gran estudio multicéntrico es fundamental para un correcto asesoramiento preoperatorio a aquellos pacientes que buscan esta cirugía para tratar la DM2. Investigaciones futuras para intentar dilucidar los perfiles genéticos y metabólicos de los pacientes con DM2 e hiperglucemia refractaria al BPGYR nos ayudaría a identificar nuevos subtipos de DM2.

2.6.5.- Polimorfismos genéticos resultantes en obesidad:

Se han detectado anomalías en más de 400 familias de genes relacionados con la obesidad y el síndrome metabólico:

- Receptores β adrenérgicos: el sistema adrenérgico moviliza la energía almacenada en los triglicéridos de los adipocitos. La mutación de determinados genes de estos receptores, conduce al desarrollo de obesidad abdominal, DM2 y resistencia a la pérdida de peso.
- Gen de la enzima convertora de angiotensina: se expresa en el adipocito y contribuye a su diferenciación. Una disfunción en su expresión conduce a sobrepeso, adiposidad abdominal y síndrome metabólico en varones.
- Proteínas desacopladoras: situadas en la membrana mitocondrial, generan calor y queman calorías fuera de las rutas metabólicas habituales. Una disfunción conduciría a obesidad.

2.7.- CIRUGÍA METABÓLICA: PRESENTE Y FUTURO.

Hoy en día, los cirujanos se preguntan si la cirugía bariátrica es valiosa únicamente para personas obesas mórbidas con un IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$ o si podría ser beneficiosa para aquellos enfermos con un IMC menor, especialmente, si padecen DM2. También se cuestionan si el IMC es un criterio ideal y fundamental para la selección quirúrgica de los enfermos. Por lo tanto, si consideramos estos procedimientos quirúrgicos para tratar la DM2 per se, en lugar de centrarse únicamente en el IMC, parece lógico incluirlos entre los pacientes DM2 con IMC $< 35\text{kg/m}^2$. La evidencia científica actual sugiere que la cirugía bariátrica es segura y efectiva para tratar la DM2 en pacientes con un IMC entre $35\text{-}30\text{kg/m}^2$ e incluso menor (166,167,168).

La Diabetes Surgery Summit recomienda la cirugía metabólica para pacientes con obesidad tipo I (IMC $30\text{-}35\text{kg/m}^2$) cuando las medidas higiénico-dietéticas para controlar la DM2 han fallado. La IDF cree razonable indicar la cirugía metabólica para pacientes con obesidad tipo I y DM2 cuando los cambios en el estilo de vida y la toma de 2 antidiabéticos orales no controlen la enfermedad. Otras guías y recomendaciones similares han sido publicadas específicamente para pacientes Asiáticos, los cuales, desarrollan DM2 con bajos IMC a diferencia de la población occidental. Es por ello, que en este grupo de población la cirugía metabólica se recomienda para tratar la DM2 que no responde a medidas higiénico-dietéticas en pacientes con IMC $27,5\text{kg/m}^2$ (169). A pesar de los resultados y conclusiones convincentes, obtenidos en diferentes estudios, en cuanto a seguridad y eficacia de la cirugía metabólica en pacientes con obesidad tipo I y DM2, es necesario, comprobar estos resultados con ensayos clínicos randomizados. Desafortunadamente, es difícil reclutar un buen número de pacientes para participar en estos estudios. Varios estudios randomizados se han puesto en marcha con la financiación del NIH (NCT01295229, NCT01073020, NCT01047735, NCT01667783, NCT01040468, NCT1821508, NCT1257087, y otros).

2.7.1.- Cirugía metabólica e IMC $< 35\text{kg/m}^2$:

Dada la notable tasa de remisión de la diabetes con la cirugía bariátrica, hay un interés creciente en ofertar esta intervención a los pacientes diabéticos con un IMC $< 35\text{kg/m}^2$. Existen varias series de casos y estudios prospectivos aleatorizados que han evaluado la eficacia de los diversos procedimientos de cirugía bariátrica sobre la remisión de la diabetes en individuos no obesos mórbidos. Sin embargo, la mayoría de

estudios presentaban limitaciones metodológicas significativas, incluyendo tamaño de muestra pequeño, pobre seguimiento y criterios heterogéneos para la remisión de la DM2.

Una serie que incluyó 37 pacientes obesos, diabéticos con un IMC medio de 32.5kg/m² sometidos a BPGYR, mostrando que la DM2 se resolvió en todos los participantes después de un seguimiento de 4-48 meses. Sin embargo, los participantes en esta serie tenían diabetes leve (una media glucemia en ayunas de 146mg/dl tomando solo antidiabéticos orales).

El bypass duodeno-yeyunal se ha estudiado en una serie de 35 pacientes no obesos con el objetivo de alcanzar la resolución de la DM2 con cifras de HbA1c <7% sin medicación. El 40% consiguió la remisión, sin una pérdida significativa de peso. En otro estudio con esta técnica se advierte la mejoría de la sensibilidad a la insulina y la función de las α -cs- β y la reducción de GIP, leptina y la producción de glucagón provocando una mejor control glucémico y la reducción en el requerimiento de insulina.

Para poder conseguir estadísticas de mayor número de pacientes se han realizado varias revisiones sistemáticas de la literatura. Reis et al (170) observaron en pacientes con IMC < 35kg/m² (n = 675) una reducción significativa en el IMC, y en los niveles de glucosa y HbA1c. Se logró la remisión de la DM2 en el 84% de los pacientes. Sólo el 1,63% de los casos presentaban un control glucémico similar o peor después de la cirugía. La remisión de la DM2 fue mayor después del BPGYR. Estos resultados proporcionan una evidencia preliminar de los beneficios de la cirugía metabólica sobre el control glucémico en los sujetos obesos con DM2 con un IMC < 35kg/m². El meta-análisis de 11 trabajos y 357 pacientes dirigido por Li Q et al (171) persigue similares objetivos, confirmando que el 80% de los pacientes logró un adecuado control glucémico sin medicación antidiabética. Además indica que la cirugía produce una baja incidencia de complicaciones mayores (3,2%), sin mortalidad.

Es interesante valorar la literatura de las experiencias de los hospitales de Asia. En ellos se ha realizado cirugía metabólica a pacientes con IMC a partir de 27kg/m². Lee WJ et al (172), analizaron en un estudio multicéntrico los resultados de 200 pacientes. De ellos el 86% fueron sometidos a BPGYR y el 14% a técnicas restrictivas. Un año después de la cirugía, el IMC medios se redujo de 28,5 a 23,4kg/m² y la HbA1c disminuyó a 6,3%. La remisión de la DM2 se logró en el 72,4% de los pacientes. Los pacientes con una duración de la diabetes < 5 años tenían una mejor tasa de remisión

de la diabetes. Los pacientes con $\text{IMC} > 30\text{kg/m}^2$ tuvieron una mejor tasa de remisión de la DM2 que aquellos con $\text{IMC} < 30\text{kg/m}^2$ (78,7% vs 62,5%). Como en otros muchos estudios, las personas que se sometieron a BPGYR perdieron más peso y tuvieron una mayor tasa de remisión de la DM2 que las personas que se sometieron a procedimientos restrictivos. No se reportó mortalidad y solo dos pacientes presentaron morbilidad grave.

2.7.2.- Preguntas sin contestar:

¿Cuál es el momento adecuado para indicar la cirugía metabólica en relación con el tratamiento médico de la DM2?

Debido a que la duración de la DM2 es uno de los factores pronósticos de remisión más importantes, ¿se debería considerar la cirugía en los primeros momentos de la enfermedad, en lugar de tratamiento de rescate?

¿Qué técnica quirúrgica es la más apropiada? La evidencia disponible nos indica que las técnicas que producen más pérdida de peso y más remisión de DM2 son $\text{DBP} > \text{BPGYR} > \text{GV} > \text{BGA}$ pero también son las que más morbi-mortalidad conllevan. Se han puesto en marcha varios ensayos clínicos randomizados para ver las pequeñas diferencias que existen entre unos procedimientos y otros y así seleccionar la técnica quirúrgica idónea para cada paciente (NCT247377, NCT1581801, NCT540462, NCT1486680, NCT1778738, NCT793143, NCT356213, NCT1806506 y NCT840736) (173).

¿Cuál es el papel adecuado de determinadas técnicas quirúrgicas que se están realizando actualmente en la práctica clínica (BGA, GV, DBP) y que no fueron consideradas en 1991 por el NIH?

¿Hay alguna utilidad fuera de los ensayos clínicos sobre los nuevos procedimientos experimentales (bypass duodeno-yeyunal, interposición ileal, sleeve endoluminal, endobarrier o la plicatura gástrica)?

¿Cuál es la relación riesgo-beneficio de las intervenciones quirúrgicas clásicas en pacientes obesos con $\text{IMC} < 35\text{kg/m}^2$ y DM2? ¿Cuál es el IMC más bajo que se contemplaría para indicar la cirugía?

¿Deberíamos considerar la raza de los pacientes? Ya que, sabemos que la población Asiática desarrolla DM2 con bajos IMC en relación con la población occidental.

¿Cuáles son los efectos a largo plazo? Aunque los diversos procedimientos quirúrgicos están asociados con altas tasas de remisión de DM2 y reducción en la incidencia de nuevos diagnósticos durante seguimientos de hasta 15 años, no hay un nivel de evidencia A comparando la cirugía vs tratamiento médico por más de 2 años. Además, nuevos estudios sugieren que las tasas de recurrencia de DM2 después una remisión postoperatoria inicial pueden ser algunas veces elevadas (174). Sin embargo, incluso un período libre de enfermedad transitoria podría conferir beneficios duraderos como resultado de los efectos de la memoria metabólica. El control glucémico mejora casi de forma universal en todos los pacientes tras la cirugía, incluso si la DM2 no se ha resuelto.

¿Cuáles son los criterios óptimos para la selección de los pacientes? Aunque el IMC es una indicación estándar, la nueva evidencia científica nos demuestra que no es un buen criterio. El estudio SOS ha demostrado que el IMC inicial no predice los beneficios de la cirugía bariátrica relacionados con el desarrollo de DM2, cáncer, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o la muerte. Aunque el IMC se asocia con estos resultados, no se relaciona con los efectos que la cirugía provoca en ellos. Sin embargo, estos beneficios que provoca la cirugía están claramente relacionados con la resistencia a la insulina. La evidencia disponible sugiere los niveles de insulina y/o de glucosa preoperatorios constituyen mejores criterios quirúrgicos que el IMC, y que estos valores se deberían utilizar para limitar y priorizar la cirugía (174).

Son necesarias nuevas guías clínicas y consensos que tengan en cuenta los nuevos procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos y los nuevos dispositivos, que resuelven las enfermedades metabólicas a través de mecanismos más allá de la pérdida de peso. Así por ejemplo, en Asia, la gran mayoría de los pacientes con DM2 no podría beneficiarse de la cirugía según los criterios basados en el IMC del NIH de 1991, ya que, menos del 2% de la población diabética tiene un IMC $> 35\text{kg/m}^2$. Incluso en EE.UU, donde el valor medio de IMC entre los pacientes con DM2 es mucho más elevado que en Asia, la reducción del umbral del IMC para la cirugía en pacientes DM2 de 35 a 30kg/m^2 afectaría a un grupo de población muy grande, debido a que el IMC pico de distribución entre los pacientes diabéticos en EE.UU se encuentra dentro de este rango, y representa más del 25% de los estadounidenses con diabetes. Por lo tanto, una pequeña alteración en los criterios de inclusión quirúrgicos tendría un gran efecto en el tratamiento de la DM2.

2.7.3.- Líneas de investigación:

La investigación experimental no ha precedido en todos los casos a la práctica clínica y muchos descubrimientos relativos al sistema de regulación de la ingesta y del metabolismo se han realizado a posteriori, tras observar el efecto beneficioso de la cirugía bariátrica sobre el síndrome metabólico. Sin embargo, estos estudios experimentales resultan esenciales para poder precisar qué intervención o combinación de técnicas va a resultar más beneficiosa. La GV es un claro ejemplo, ya implantado a nivel clínico, y cuyos estudios han demostrado una regulación de la ingesta y una pérdida de peso muy buena en casos de obesidad extrema, como paso previo de la derivación biliopancreática con cruce duodenal.

La trasposición ileal, ha reportado resultados alentadores en las series preliminares experimentales que se han realizado, y cuyo objetivo ha sido poner a punto su estandarización técnica y demostrar sus efectos antidiabéticos y anorexígenicos. La suma de las dos intervenciones (GV + TI) se han planteado como técnica prometedora, aunque no existen series suficientes, tanto experimentales como clínicas, para contrastar sus efectos. Ya existen estudios realizados en humanos combinando las dos técnicas y en pacientes con IMC < 35kg/m², con el fin de lograr la remisión de la DM2 en pacientes no obesos mórbidos en hasta el 60% de los pacientes.

Otra línea de investigación actual es la "exclusión duodenal". El objetivo de la técnica es evitar el contacto del bolo alimentario con el duodeno, para impedir la secreción de hormonas antiincretinas y favorecer el contacto precoz del alimento con el íleon. Se han realizado estudios experimentales en los que se intenta emular el efecto del BPGYR mediante la implantación de una barrera física (endobarrier). Los resultados obtenidos en cuanto a pérdida de peso han sido discretos pero el control de la glucemia ha sido alentador. Esto ha animado a los investigadores a aplicar este dispositivo en humanos y continuar las investigaciones en esta dirección para determinar también el índice de complicaciones y la pérdida de peso a largo plazo.

El BPGYR continúa siendo objetivo de investigación, ya que sus efectos metabólicos todavía no son bien conocidos.

Otras opciones, como la extracción de la grasa visceral, a nivel experimental, se están investigando en combinación con técnicas convencionales, produciendo un soporte a la mejoría metabólica, principalmente respecto a la resistencia a la insulina.

Como ya hemos dicho, no existen estudios randomizados entre todo el abanico de técnicas quirúrgicas de nueva aparición y tampoco existen estudios comparativos entre ellas y entre grupos con obesidad homogénea. A su vez, pocos estudios experimentales avalan la capacidad técnica de alguna de ellas y sus resultados extrapolables a largo plazo. Para el asentamiento de la cirugía metabólica, son necesarios estudios randomizados que analicen no solo los cambios ponderales sino los metabólicos. Plantear estas técnicas también en individuos no obesos o con sobrepeso, se está gestando como una nueva opción terapéutica en un futuro con el fin de controlar el síndrome metabólico.

Igualmente, es necesario definir las indicaciones quirúrgicas para cada tipo de pacientes, incluyendo las edades extremas, el estado metabólico y el IMC. La cirugía experimental debe ser un soporte fundamental en numerosas áreas de conocimiento y existen diferentes modelos experimentales potencialmente útiles para el estudio de la obesidad mórbida. Los experimentos deberían ser llevados a cabo en varios modelos animales para su comparación y los resultados deben ser extrapolados con precaución a nivel clínico, sobre todo si se utilizan animales manipulados genéticamente. Los animales engordados exógenamente representan un modelo reproducible, eficiente y aproximado a la obesidad en humanos.

3. HIPÓTESIS

La obesidad mórbida y sus comorbilidades asociadas provocan un gran número de muertes evitables en el mundo. Las complicaciones específicas de la DM2 son responsables de un gran número de esas muertes. La cirugía de by-pass gástrico provoca una pérdida de peso que se mantiene en el tiempo y que se podría corresponder con un mejor control de la glucemia permitiendo la remisión y/o mejoría de la DM2 y de sus complicaciones y comorbilidades asociadas, aunque se sabe que también influyen una serie de mecanismos fisiopatológicos, todavía desconocidos, que provocan la curación de la DM2 en el postoperatorio inmediato, cuando la pérdida de peso todavía no es efectiva. Tras el BPGYR se produce una remisión de la diabetes en el 80% de los pacientes. Teniendo en cuenta que no todos los pacientes DM2 se curarán y dejarán la medicación, sería deseable conocer las características preoperatorias que de forma fiable e independiente predicen la remisión de la DM2, ya que así, podríamos ampliar las indicaciones en obesos no mórbidos e incluso extenderlas a la DM2 de la población general.

4. OBJETIVOS

1. Evaluar la pérdida de peso a corto y largo plazo de acuerdo con los parámetros al uso en los pacientes DM2 con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica.
2. Valorar la evolución de las comorbilidades mayores incluida la DM2 tras la cirugía.
3. Evaluar la mejoría y/o remisión de la DM2 a corto plazo, cuando la pérdida de peso aun no es efectiva, y a largo plazo (según los criterios de la ADA).
4. Hallar los factores predictores de remisión de la DM2 tras el BPGYR en pacientes obesos mórbidos.
5. Evaluar qué factores intervienen en la recidiva de la DM2 tras el BPGYR.
6. Diseñar un modelo basado en criterios clínicos preoperatorios para predecir la remisión de la DM2 después de BPGYR.

5. PACIENTES Y MÉTODO

5.1. Análisis estadístico.

Entre Enero de 2004 y Junio de 2013 han sido intervenidos 420 pacientes obesos mórbidos en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Central de Asturias, centro de referencia del Principado de Asturias. Ciento trece de ellos, con DM2 conocida o detectada en los estudios preoperatorios, son el objeto inicial de este estudio retrospectivo sobre una base de datos prospectiva. Cuatro enfermos a los que se les realizó una técnica diferente al BPGYR (gastrectomía vertical) han sido excluidos del estudio, quedando por tanto 109 pacientes válidos.

Los pacientes fueron seleccionados para **BPGYR según los criterios de cirugía bariátrica** propuestos por el NIH en 1991 y el consenso sobre cirugía bariátrica publicado en 2004. A 19 pacientes (17,1%) se les colocó previo a la cirugía un balón intragástrico (BIG). Se les mantuvo con él durante 4 meses y posteriormente se operaron al mes siguiente. Solo hubo un paciente que se tuvo que retirar antes por disnea y vómitos. La indicación para colocar el BIG era un IMC $\geq 60 \text{ kg/m}^2$ o $\geq 50 \text{ kg/m}^2$ con comorbilidades graves susceptibles de mejora (la principal es la insuficiencia respiratoria).

El **diagnóstico y clasificación de la DM2** se realizó en base a la glucemia plasmática basal (GPB) o HbA1c según los criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes. Las categorías de GPB incluyen:

- GPB < 100 mg/dL: sujeto normal.
- GPB $\geq 100 \text{ mg/dL}$ y < 125 mg/dL o HbA1c 5,7-6,4%: sujeto con "mayor riesgo de diabetes". Lo que también se conoce como pre-diabetes.
- GPB $\geq 126 \text{ mg/dL}$ o HbA1c $\geq 6,5\%$: sujeto diabético.

Los pacientes con historia previa de DM2 o con medicación antidiabética (ADOs y/o insulina) antes de la cirugía también fueron clasificados como DM2 aunque la GPB y/o HbA1c presentase valores normales.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó una **evaluación extensa preoperatoria** incluyendo datos clínicos, estudios adicionales (Ecografía, gastroscopia,..) y un estudio exhaustivo de la diabetes (historia familiar, duración de la enfermedad, gravedad de la misma (dieta, ADOs o insulina), medicación y parámetros bioquímicos habituales: GPB y la HbA1c; y en un subgrupo de 36 pacientes también se evalúan los niveles de insulina, péptido C y cortisol).

De acuerdo con lo establecido, a todos los enfermos se les realizó un **bypass gástrico** con calibración del intestino delgado adaptado al IMC. Al comienzo de la serie por técnica abierta (54 pacientes, 49,5%), ahora la mayoría (principalmente

desde el año 2008) por vía laparoscópica (55 pacientes, 51,5%) con criterios idénticos. De modo convencional el bypass ha sido calificado de, corto, largo y distal (Tabla 16). Se aprecia que el asa biliopancreática es siempre de 50 cm de longitud y, las variaciones se realizan sobre el asa alimentaria.

Tabla 16.- calibración del by-pass gástrico.

Técnica propuesta	IMC (kg/m²)	Asa BP (cm)	Asa alimentaria (cm)	Colecistectomía
Corto	35-45	50	70	Si coleditiasis
Largo	45-55	50	200	Si coleditiasis
Distal	> 55	50	La necesaria para lograr asa común 100 cm	Siempre

La técnica quirúrgica establecida en nuestro centro se realiza actualmente de forma sistemática por laparoscopia. A continuación, realizamos una descripción exacta del procedimiento:

- Se coloca al paciente en posición Lloyd-Davies. El abordaje laparoscópico se realiza con trócar óptico bajo visión directa. Tras realizar el neumoperitoneo se colocan otros 5 trócares de 10-12 mm.
- Disección del ángulo de His hasta identificar el pilar izquierdo del diafragma.
- Disección de la curvatura menor gástrica 5 cm por debajo del cardias hasta pasar a la transcavidad.
- Creación del reservorio gástrico de 4x7 cm a expensas de la curvatura menor utilizando la endograpadora de 3,5 mm sobre sonda calibradora de 34 Fr.
- Paso transoral del cabezal de la CEEA-25. Extracción del mismo a través del reservorio gástrico y realización de bolsa de tabaco alrededor del vástago.
- Identificación del ángulo de Treitz y calibración de las asas del by-pass gástrico según sea corto, largo o distal (tabla 16).
- Sección del asa biliopancreática y anastomosis del pie de asa latero-lateral cerrando el orificio con V-lock 3/0 continua. Cierre del defecto mesentérico con seda 2/0.
- Ascenso antecólico y antegástrico del asa alimentaria. Anastomosis reservorio-yeyunal con CEEA-25 introducida a través de la pared abdominal, ampliando e orificio del trócar de hipocondrio izquierdo. Cierre del cabo proximal del asa alimentaria con endograpadora 60 de 2,5 mm. Comprobación de la anastomosis con azul de metileno.

- Posteriormente, se realiza un lavado de la cavidad abdominal y se comprueba la hemostasia. Se coloca un drenaje Jackson Pratt retroanastomótico que se extrae por el orificio de trócar de hipocondrio derecho.
- Extracción de los trócares bajo visión directa y cierre de los defectos fasciales con vicryl 1/0.

En el **postoperatorio** se realizó el **seguimiento** de acuerdo al protocolo establecido por la Unidad de Cirugía Bariátrica, inicialmente a los 30 días, 6 y 12 meses y después anual hasta Junio de 2014. Al haber pacientes operados en diferentes años, el seguimiento total varía en cada uno de ellos pero en todos existe un seguimiento mínimo de 12 meses. Estas revisiones se combinaron con un protocolo establecido por el Servicio de Endocrinología y Nutrición para el control de pacientes diabéticos. Se valoraron morbi-mortalidad postoperatoria (clasificación Clavien-Dindo), déficits nutricionales, cambios ponderales, evolución de las comorbilidades y diabetes: medicación utilizada y cambios, si los hubo, en las cifras de GPB y HbA1c (y en un subgrupo de pacientes (n = 36) en las cifras de insulina, péptido C y cortisol).

La evolución del **peso postoperatorio** se ha llevado a cabo de acuerdo con los parámetros al uso establecidos en la literatura:

- Porcentaje de sobrepeso perdido (PSPP):

$$[(\text{Peso inicial} - \text{peso actual}) / (\text{peso inicial} - \text{peso ideal})] \times 100$$

Inicialmente se considera un éxito cuando los pacientes han perdido el 50% del PSP. Algunos autores consideran que a estos datos debe asociarse la circunstancia de que el IMC sea, en cualquier caso, inferior a 35 Kg/m², estableciéndose la siguiente categorización de resultados:

- Excelente: PSP > 75% e IMC < 30 kg/m²
- Bueno: PSP 50-75% e IMC 30-35 kg/m²
- Malo: PSP < 50% e IMC > 35 kg/m²

- Porcentaje de IMC perdido:

$$[(\text{IMC inicial} - \text{IMC actual}) / (\text{IMC inicial})] \times 100$$

- Porcentaje de exceso de IMC perdido (PEIMCP):

$$[(\text{IMC inicial} - \text{IMC actual}) / (\text{IMC inicial} - 25)] \times 100$$

Aunque hasta ahora el porcentaje de sobrepeso perdido ha sido la variable que más se ha utilizado, este parámetro parece ser el más indicado para estimar la pérdida ponderal de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica

de todos los que se han utilizado hasta el momento actual. Se considera un resultado aceptable cuando el porcentaje de exceso de IMC perdido es mayor del 25% y es deseable un porcentaje superior al 50%.

- El Bariatric Outcomes Lingitudinal Database (BOLD) (73) ha postulado que el peso y el IMC inicial son un factor confusor para las formulas %PSP (porcentaje de sobrepeso perdido) y %EIMCP (porcentaje del exceso de IMC perdido). A nivel clínico, se pueden seguir utilizando, pero para estudios científicos, el valor más homogéneo y que presenta menor variabilidad por sesgo de inclusiones es % de peso total perdido en kg (%PPTP) o % total weight loss (%TWL) = (peso inicial-peso actual/peso inicial) x 100.

La **remisión de la diabetes** se ha establecido de acuerdo a los criterios de la ADA (89) definidos en el año 2009 (tabla 17).

Tabla 17.- Criterios de remisión de la DM2 tras BPGYR.

Remisión parcial	HbA1c no diagnóstica de DM (< 6,5%). Glucosa basal 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l). Ausencia de tratamiento farmacológico. Al menos un año de duración.
Remisión completa	HbA1c "normal" (<6%). Glucosa basal < 100 mg/dl (<5,6 mmol/l). Ausencia de tratamiento farmacológico. Al menos un año de duración.
Remisión prolongada	Al menos 5 años de remisión.
Mejoría	HbA1c < 7% Con tratamiento farmacológico.

Además, vamos a definir 3 conceptos más en el estudio de la DM2 en el postoperatorio:

- Igual: aunque sabemos que casi todos los pacientes tras el BPGYR sufren una mejoría en su DM2 (disminuyen la dosis de medicación, los niveles de glucemia y HbA1c descienden...), aquellos enfermos que tras la cirugía continúan con medicación y con niveles de HbA1c $\geq$ 7%, los vamos a considerar a efectos prácticos como pacientes que continúan "igual".
- Recidiva: aquellos enfermos que pasan de una remisión completa a una remisión parcial (los enfermos que son IOG); o aquellos que pasan de una remisión parcial a precisar de nuevo medicación para el control glucémico.

- Medicación: El uso y la dosis diaria de medicación antidiabética varía directamente con la gravedad de la DM2. Utilizamos la medicación como un indicador de la gravedad y estado de la enfermedad (remisión, mejoría, recidiva o empeoramiento). El uso de la medicación antidiabética (requerimiento), dosis, número de fármacos y supresión de la medicación postcirugía se utiliza para evaluar la mejoría y remisión de la DM2. Todos los pacientes tienen una evaluación cuidadosa de la dosis y frecuencia de la medicación incluyendo antidiabéticos orales e insulina en el pre y postoperatorio.
- Cifras de glucemia: La GPB fue usada específicamente como un marcador de diagnóstico, remisión y mejoría de la DM2 después de la cirugía. Con respecto a la evolución postoperatoria de la diabetes hemos seguido un criterio similar al elegido en el preoperatorio en cuanto a la gradación de las cifras de glucemia.
- Cifras de HbA1c: La HbA1c fue usada como una medida de control glucémico. El test de HbA1c nos indica el nivel medio de glucemia en los últimos 2-3 meses.

Los valores de HbA1c indican:

- 5-6%: excelente control glucémico.
- 7-8%: buen control glucémico.
- 8-9%: mal control glucémico.
- > 9%: muy mal control glucémico.

Los **factores predictores** se evalúan a los 12 meses y a los 5 años de la cirugía (a partir de este momento, el tamaño muestral es demasiado pequeño). Por ello, dividimos a los pacientes en 2 grupos:

- Remisión de la DM2: consideramos aquellos pacientes que presentan una remisión parcial-completa, es decir, no precisan medicación y los niveles de GPB y de HbA1c se encuentran por debajo de 125 mg/dL y 6,5% respectivamente. En cuanto al grupo de DM2 a tratamiento preoperatorio con dieta, consideramos remisión de la DM2, únicamente cuando existe una remisión completa.
- No remisión de la DM2: consideramos aquellos pacientes que presentan una mejoría o que continúan sin cambios significativos (y en pacientes DM2 a tratamiento con dieta si no existe una remisión completa). Sabemos que todos ellos han mejorado la DM2 porque la dosis de medicación que precisan es

menor y porque el control glucémico es mucho mejor, pero a efectos prácticos para el análisis estadístico, los agrupamos en un único grupo.

Dieciocho parámetros preoperatorios fueron examinados para intentar predecir la remisión de la DM2 tras el BPGYR. Posteriormente, intentando definir de forma exhaustiva estos predictores, los analizamos tras dividirlos en subgrupos.

Los pacientes fueron divididos en grupos en función de:

- Edad: < 40 años; 40-49 años; $\geq$ 50 años.
- IMC: < 40 kg/m²; 40-49,9 kg/m²; $\geq$ 50 kg/m².
- %PPTP: < 15%; 15-25%, $\geq$ 25%.
- GPB: <150 mg/dL; 150-249,9 mg/dL; $\geq$ 250 mg/dL.
- HbA1c: <7%; 7-8,9%; $\geq$ 9%.
- Péptido C: < 3 ng/mL; 3-5,9 ng/mL; $\geq$ 6 ng/mL.
- Duración: $\leq$ 5 años; 6-10 años; > 10 años.
- Gravedad: dieta; ados; insulina.
- Tipo de cirugía: BPGYR corto; largo; distal.

Es importante para los pacientes y los cirujanos, intentar identificar métodos o scores que permitan predecir con exactitud la remisión de la DM2 y comprobar su efecto en la práctica clínica. El sistema DiaRem Score es fácil de usar y proporciona el error de predicción más bajo (15,9%) en comparación con otros métodos. Es por ello, que vamos a evaluar el DiaRem score con nuestro grupo de pacientes obesos mórbidos y DM2 sometidos a BPGYR. Recordemos en qué consiste (tabla 18). Además, crearemos un nuevo score a partir de nuestros resultados.

Tabla 18.- DiaRem Score: probabilidad de remisión de DM2 tras BPGYR (163).

Factor predictor			Score	Probabilidad de remisión DM2
Edad (años)	< 40	0 puntos		GRUPOS 0-2 puntos: 88%-99% 3-7 puntos: 64%-88% 8-12 puntos: 23%-49% 13-17 puntos: 11-33% 18-22 puntos: 2-16%
	40-49	1 punto		
	50-59	2 puntos		
	> 50	3 puntos		
HbA1c (%)	< 6,5	0 puntos		
	6,5-6,9	2 puntos		
	7,0-8,9	4 puntos		
	> 9	6 puntos		
Trat. ADOs	NO sulfonilureas ni ISA.	0 puntos		
	SI sulfonilurea y ISA	3 puntos		
Trat. Insulina	NO insulina	0 puntos		
	SI insulina	10 puntos		
DiaRem Score		0-22 puntos		

5.1.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Todos los datos recogidos se introdujeron en una base de datos y se analizaron posteriormente utilizando el programa estadístico SPSS versión 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).

Se realizó el análisis descriptivo de los datos calculando las frecuencias (porcentajes), medias, medianas y rangos de las diferentes variables de forma individualizada.

Se realizó el análisis estadístico inferencial comparando entre sí diferentes variables utilizando pruebas no paramétricas como la prueba U de Mann-Whitney para variables dicotómicas y la prueba de Kruskal-Wallis en caso de variables no dicotómicas. También utilizamos la χ^2 para variables cualitativas con corrección de Fisher cuando fue preciso.

El análisis multivariante se realizó mediante una regresión logística binaria con el fin de determinar los factores con valor pronóstico independiente. Con los datos obtenidos en el análisis multivariante y en función del riesgo relativo se ha diseñado un modelo para predecir la remisión de la DM2 tras el BPGYR.

La significancia estadística se determinó a un valor de $p < 0,05$.

6. RESULTADOS

6.1. Estadística descriptiva.

6.2. Estadística inferencial.

6.1.- ESTADISTICA DESCRIPTIVA

6.1.1. Estadística descriptiva general

Desde Enero de 2004 a Junio de 2013, fueron operados en el Hospital Universitario Central de Asturias 420 pacientes de obesidad mórbida por la técnica de by-pass gástrico, y de estos, 109 pacientes (25,9%) se adaptan a nuestros criterios de estudio. El seguimiento al mes, a los 6 meses y a los 12 meses lo cumplen los 109 pacientes. A los 2 años 99 pacientes, a los 3 años 85 pacientes, a los 4 años 64 pacientes, a los 5 años 56 pacientes... y así sucesivamente, va disminuyendo hasta que solo 3 pacientes cumplen el seguimiento a los 10 años (tabla 19).

Tabla 19.- Numero de pacientes según el año de seguimiento

Seguimiento (años)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
N	109	99	85	64	56	36	28	16	10	3

Veintiocho enfermos (25,7%) eran hombres y 81 (74,3%) mujeres. Su edad media fue de 49,3 años (DS = 7,9), con una mediana de 51 y un rango entre 26 y 62.

Al ingreso su talla media fue de 1,61 m (DS = 0,9) con una mediana de 1,60 y rango (1,48 – 1.86). El resto de los datos se exponen en la tabla 20.

Tabla 20.- Exploración preoperatoria al ingreso.

N = 109	Media y DS	Mediana	Rango
Edad	49,3 +/- 7,9	51	26 – 62
Peso (kg)	124,8 +/- 16,9	121,5	92,00– 176,0
IMC (kg/m²)	47,6 +/- 5,2	47,8	36,9 – 65,5
Talla (m)	1,61	1,60	1,48-1,86
Sexo	25,7% hombres		74,3% mujeres
Perímetro cintura	133 +/- 14,6	130	106-184
Perímetro cadera	143,3 +/- 13,7	142	106-172
Índice cintura-cadera	0,92 +/- 0,10	0,91	0,71-1,44
Score Risk	(0-1): 10,1%	(2-3): 56%	(4-5): 33,9%

En el grupo de pacientes **sometidos a BIG** su peso medio pre-balón fue de 156,6 kg (DS = 18,0) con una mediana de 157,5 y un rango entre 121,0 a 185,0. Tras la retirada del balón el peso preoperatorio medio que tenían era de 135,9 kg (DS = 14,7) con una mediana de 136 y un rango entre 112,0 a 163,0. En cuanto al IMC, el valor medio previo a la colocación del balón era de 59,8 kg/m² (DS = 4,8) con una mediana

de 59,9 y un rango entre 52,5 a 72,3. Tras la retirada del balón el IMC medio era de 51,9 kg/m² (DS = 4,6) con una mediana de 51,2 y un rango entre 44,8 a 64,5.

Todos los pacientes (100%) sometidos a cirugía bariátrica presentaban **comorbilidades asociadas** a la diabetes (fig. 17). Entre las comorbilidades mayores, la más frecuente es la HTA en 82 pacientes (75,2%) y el SAHOS en 73 pacientes (68%). Entre las comorbilidades menores destaca la depresión en 48 pacientes (44%) y la artrosis en 46 pacientes (42,2%). Como cabe suponer algunos pacientes asociaban 2 o más comorbilidades.

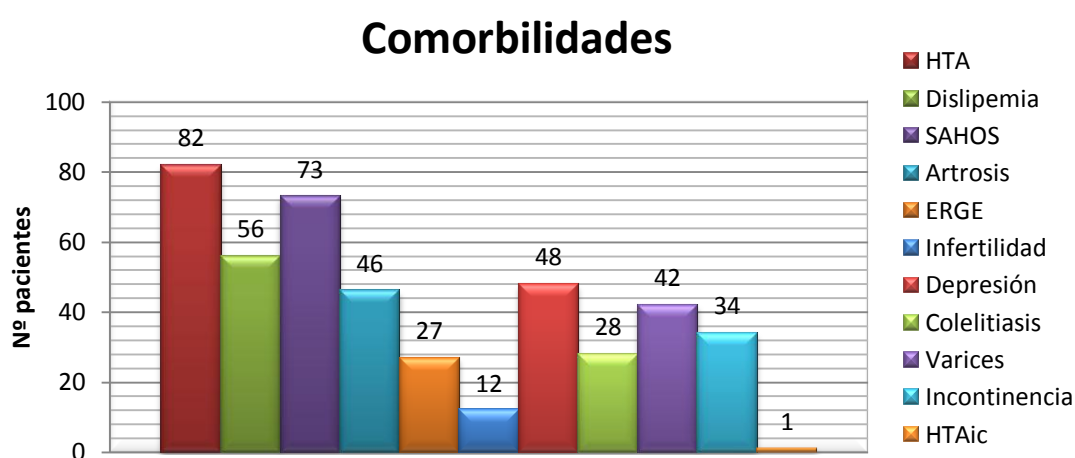


Figura 17.- Comorbilidades previas a la intervención.

En cuanto a **la técnica quirúrgica**, todos los pacientes fueron sometidos a BPGYR. De ellos, 55 (51,5%) se realizaron por laparoscopia (principalmente desde el año 2008 en adelante) y 54 (49,5%) fueron por vía abierta. Hubo 6 conversiones (10%): 5 de ellas por hepatomegalia y 1 por perforación iatrogénica de un asa de intestino. De los 109 pacientes intervenidos, el bypass fue corto en 36 pacientes (33%), largo en 54 pacientes (49,5%) y distal en 19 (17,5%). A 50 pacientes (45,9%) se asoció una o varias técnicas quirúrgicas: 42 colecistectomías, 12 hernioplastias, 2 gastrectomías, 1 apendicectomía y 1 esplenectomía.

Presentaron **complicaciones postoperatorias en el postoperatorio inmediato** 36 pacientes (33%): quirúrgicas 30 (27,5%) y sistémicas 10 (9,2%). Al aplicar la clasificación de Clavien-Dindo para registrar la morbilidad postoperatoria, se verificó que 8 pacientes (7,3%) eran un grado IIIa, 1 paciente (0,9%) grado IIIb, 2 pacientes (1,8%) grado IVa y otros 2 pacientes (1,8%) grado IVb. Las complicaciones quirúrgicas fueron por su importancia: 16 (14,7%) infección de la herida quirúrgica, 5

(4,6%) hemorragias digestivas (se controlaron con tratamiento médico-endoscópico), 3 (2,7%) dehiscencias de anastomosis gastroyeyunal (2 de ellas se manejaron de forma médica y otra provocó una peritonitis generalizada que precisó intervención quirúrgica urgente), 2 (1,8%) seromas, 1 (0,9%) absceso intraabdominal (precisó drenaje percutáneo), 1 (0,9%) colecistitis aguda alitiásica, 1 (0,9%) obstrucción intestinal (hernia por orificio de trócar) y 1 (0,9%) peritonitis como consecuencia de una perforación iatrogénica de un asa de intestino delgado. De las sistémicas, 7 (6,4%) pacientes presentaron infección del tracto urinario y 2 de ellos además una atelectasia pulmonar y edema agudo de pulmón, y los otros 3 pacientes presentaron 2 (1,8%) neumonías y una insuficiencia renal respectivamente. Se reintervinieron en el postoperatorio inmediato 5 pacientes (4,6%): 1 dehiscencia de anastomosis gastroyeyunal, 1 perforación iatrogénica de víscera hueca, 1 colecistitis aguda alitiásica, 1 obstrucción intestinal por hernia por orificio de trócar y 1 laparoscopia exploradora (no hubo hallazgos significativos). Ningún paciente falleció en el postoperatorio.

La **estancia hospitalaria** media fue de 9,7 días (DS = 9,6) con una mediana de 8 días y un rango 4-95 días.

6.1.2- Características preoperatorias de la diabetes

En la figura 18 se resumen el número de pacientes en función de la duración y gravedad de la diabetes. Se aprecia que la mayoría tenía una duración de la enfermedad menor de cinco años y un tratamiento con antidiabéticos orales. De los 26 pacientes que estaban a tratamiento con insulina 22 de ellos además tenían asociado algún antidiabético oral.

Tenían historia familiar previa de DM2 53 pacientes (48,6%).

La edad media de los enfermos en el momento del diagnóstico de DM2 fue de 44,3 años (DS = 7,9), con una mediana de 46 y un rango de 23 a 59 años.

En cuanto a los parámetros bioquímicos podemos observar en la siguiente tabla (tabla 21) los niveles de glucosa en sangre, de hemoglobina glicosilada (HbA1c) y los niveles de insulina, péptido C y cortisol (estos últimos en un subgrupo de 36 pacientes).

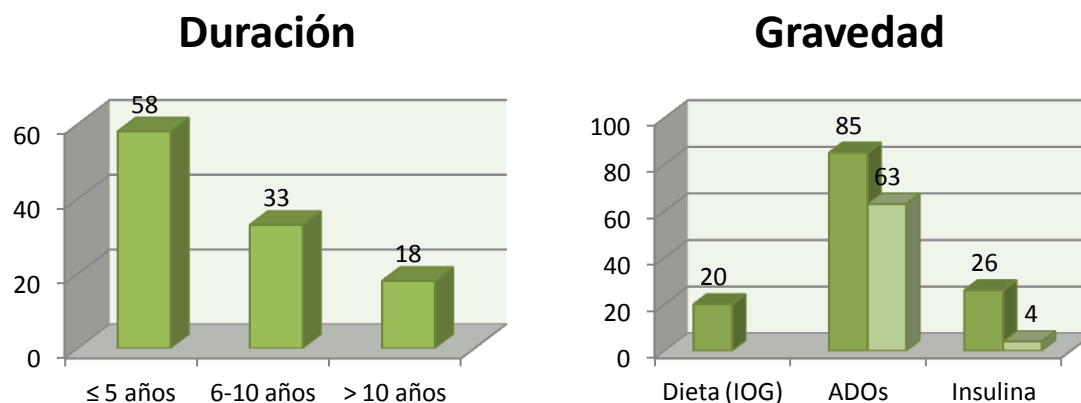


Figura 18.- Duración y gravedad de la DM2

Los pacientes que están en tratamiento con ADOs son 85, 22 de los cuales, tienen añadido insulina. De estos 85 pacientes, 61 toman metformina, 18 sulfonilureas (sola o junto con metformina) y 6 otras (DDP-4 y glitazonas).

Tabla 21.- Características bioquímicas preoperatorias.

N = 109	Media y DS	Mediana	Rango
Glucosa (mg/dL)	167 +/- 52,8	151	100-374
HbA1c (%)	7,4 +/- 1,7	6,8	4,6-12,3
N = 36	Media y DS	Mediana	Rango
Insulina (µU/mL)	14,7 +/- 8,2	12,2	12,9-38,2
Péptido C (ng/mL)	4,1 +/- 1,7	3,9	0,3-7,8
Cortisol (µg/dL)	17,5 +/- 7,1	18,2	3,3-36,2

6.1.3.- Seguimiento de la pérdida de peso:

El peso medio y el IMC se muestra en las siguientes gráficas (figura 19) hasta el 8º año postoperatorio (omitimos los datos obtenidos al 9º y 10º año postoperatorio debido al escaso número de pacientes, ya que altera el resultado excesivamente).

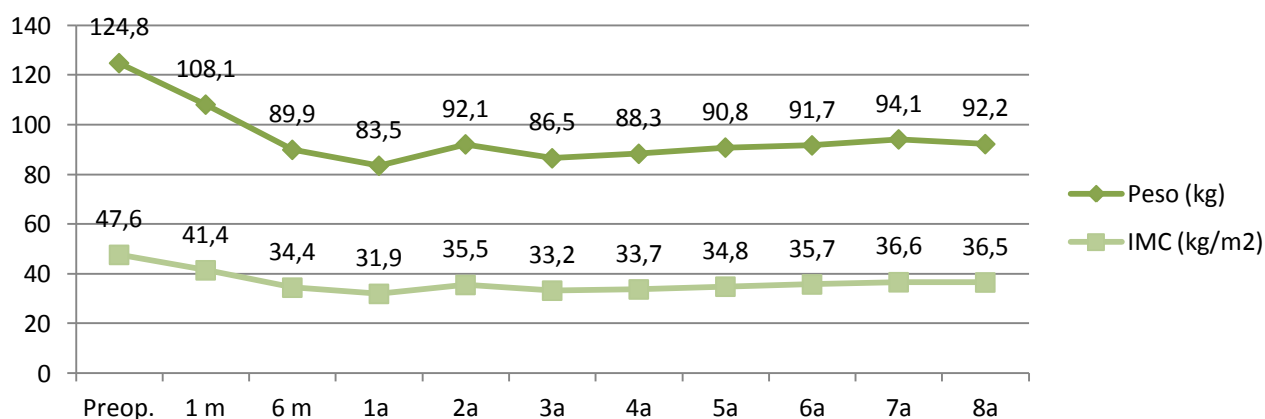


Figura 19.- Evolución del peso e IMC durante el postoperatorio.

El porcentaje de sobrepeso perdido (PSP), el porcentaje de IMC perdido (PIMCP) y el porcentaje de exceso de IMC perdido (PEIMCP) al año, 2 años, 3 años, 5 años y 8 años se muestran a continuación en la tabla 22. A nivel clínico, se pueden seguir utilizando, pero para estudios científicos, el valor más homogéneo y que presenta menor variabilidad por sesgo de inclusiones es % de peso total perdido en kg (PPTP) (73).

Tabla 22.- Evolución de la pérdida de peso.

	N	Seguimiento	Media, DS	Mediana	Rango
PSP (%)	109	1 año	63,1+/-15,4	65,0	18,2-99,1
	99	2 años	60,9+/-16,9	63,4	17,6-108,9
	85	3 años	57,6+/-17,9	60,0	7,3-102,7
	56	5 años	50,2+/-21,8	53,2	0,0-98,9
	16	8 años	44,0+/-25,6	41,1	6,3-94,9
PIMCP (%)		Seguimiento	Media, DS	Mediana	Rango
	109	1 año	32,9+/-8,1	32,5	10,5-54,8
	99	2 años	31,7+/-9,2	32,6	8,3-57,4
	85	3 años	30,0+/-9,7	30,5	4,2-54,1
	56	5 años	26,1+/-11,7	26,8	0,0-48,6
	16	8 años	23,8+/-13,7	23,9	3,2-49,9
PEIMCP (%)		Seguimiento	Media, DS	Mediana	Rango
	109	1 año	70,8+/-17,9	71,8	19,9-109,2
	99	2 años	67,8+/-19,4	70,7	20,2-121,5
	85	3 años	64,4+/-20,2	66,1	8,4-114,5
	56	5 años	55,9+/-24,5	60,1	0,0-113,6
	16	8 años	49,2+/-28,4	46,7	8,3-105,7
PPTP (%)		Seguimiento	Media, DS	Mediana	Rango
	109	1 año	33,0+/-7,9	33,3	10,5-51,9
	99	2 años	31,9+/-9,1	32,8	8,3-58,0
	85	3 años	30,2+/-9,6	30,6	4,0-54,7
	56	5 años	26,4+/-11,7	27,5	0,0-49
	16	8 años	23,8+/-13,9	23,6	2,8-50,6

6.1.4.- Seguimiento de las comorbilidades:

De los 109 pacientes que se intervinieron, todos acudieron a la revisión de los 12 meses. El estudio de cada una de las comorbilidades relacionadas con la DM2 muestra que la HTA (n = 82) se resolvió en 62 pacientes (75,6%), mejoró en 14 (17,1%) y se mantuvo igual en 6 (7,3%). La dislipemia (n = 56) se resolvió en 51 pacientes (91,1%), mejoró en 3 (5,4%) y se mantuvo igual en 2 (3,6%). El SAHOS (n = 73) se resolvió en 54 pacientes (74%), mejoró en 13 (17,8%) y se mantuvo igual en 6 (8,2%).

La revisión de los 3 años incluyó 85 pacientes. La evolución de las comorbilidades muestra que la HTA (n = 67) se resolvió en 49 pacientes (73,2%), mejoró en 10 (14,9%) y se mantuvo igual en 8 (11,9%). La dislipemia (n = 42) se resolvió en 37 (88,1%), mejoró en 2 (4,8%) y se mantuvo igual en 3 (7,1%). El SAHOS (n = 55) se resolvió en 44 pacientes (80%), mejoró en 7 (12,7%) y se mantuvo igual en 4 (7,3%).

A los 5 años de un total de 56 pacientes, la evolución de las comorbilidades muestra que la HTA (n = 47) se resolvió en 31 pacientes (66%), mejoró en 5 (10,6%) y se mantuvo igual en 11 (23,4%). La dislipemia (n = 27) desapareció en 21 pacientes (77,8%), mejoró en 2 pacientes (7,4%) y se mantuvo igual en 4 (14,8%). En cuanto al SAHOS (n = 32), se resolvió en 23 pacientes (71,9%), mejoró en 5 (15,6%) y se mantuvo igual en 4 (12,5%) (figura 20).

El resto del seguimiento no tiene interés por la pérdida sucesiva de pacientes.

Evolución de las comorbilidades

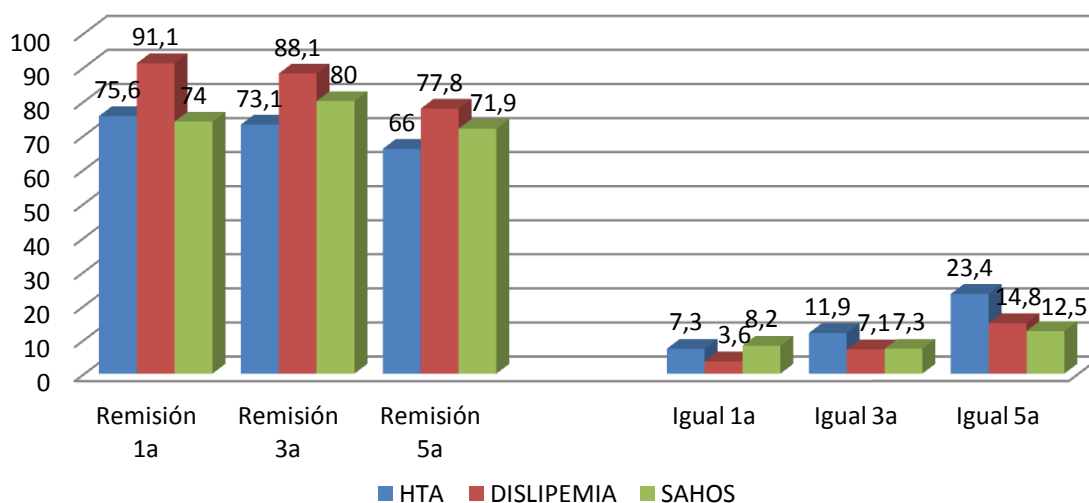


Figura 20.- Evolución de las comorbilidades.

6.1.5.- Déficit nutricionales:

Las **deficiencias nutricionales** tras el BPGYR ocurren básicamente por restricción en la ingesta de alimentos y reducción de la absorción de los mismos. La presencia de intolerancias alimentarias y la no utilización de polivitamínicos contribuyen a este proceso. Vamos a evaluar los déficits nutricionales al año, 3 años y 5 años del postoperatorio (tabla 23).

Tabla 23.- Déficit nutricionales tras el BPGYR.

Déficit vitamínicos (1 AÑO)							
Total (109)	Anemia	Ferropenia	Acido fólico	Vitamina B12	Malnutrición proteica	Elevación PTH	Vitamina D
71 (65,1%)	24 (22%)	23 (21,1%)	6 (5,5%)	10 (9,2%)	6 (5,5%)	10 (9,1%)	17 (15,6%)
Déficit vitamínicos (3 AÑOS)							
Total (85)	Anemia	Ferropenia	Acido fólico	Vitamina B12	Malnutrición proteica	Elevación PTH	Vitamina D
51 (60%)	26 (24%)	24 (22%)	2 (1,8%)	19 (17,4%)	3 (2,8%)	15 (17,6%)	22 (25,8%)
Déficit vitamínicos (5 AÑOS)							
Total (56)	Anemia	Ferropenia	Acido fólico	Vitamina B12	Malnutrición proteica	Elevación PTH	Vitamina D
35 (62,5%)	19 (17,4%)	19 (17,4%)	2 (1,8%)	14 (25%)	0 (0%)	12 (21,4%)	13 (23,2%)

* Malnutrición proteica: hemos considerado malnutrición proteica cuando presentan niveles de prealbumina < 20. No hemos tenido ningún caso de malnutrición proteica grave.

* Déficit de vitamina D: existe un grupo de enfermos que previo a la cirugía ya presentaban este déficit.

6.1.6.- Seguimiento de la diabetes:

En el preoperatorio todos ellos estaban con algún tipo de tratamiento tanto médico como dietético aunque los valores de GPB y HbA1c en algunos de ellos fuesen normales. La mejoría y remisión de la diabetes la mostramos en la tabla 24 y figura 21, según los nuevos criterios descritos por la ADA. Observamos, se obtiene la mayor tasa de remisión completa al 1-2 años postoperatorios para posteriormente descender progresivamente. Por el contrario, el número de pacientes que se mantiene igual (con medicación antidiabética y HbA1c > 7%) es muy baja al 1-2 años postoperatorios, pero con el tiempo, más pacientes comienzan a precisar de nuevo medicación antidiabética para controlar las glucemias. Por último, debemos indicar que la remisión prolongada a 5 años, en nuestro grupo de pacientes es del 57,1%. Con los nuevos criterios de la ADA, los % de remisión de DM2 descienden considerablemente.

Tabla 24.- Remisión y mejoría de la diabetes.

Seguimiento	1 mes	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años
N	109	109	109	99	85	64	56	36	28	16
Remisión completa (%)	45 (41,3%)	67 (61,5%)	85 (78%)	75 (75,8%)	62 (72,9%)	42 (65,6%)	35 (62,5%)	23 (63,8%)	18 (64,3%)	10 (62,5%)
Remisión parcial (%)	24 (22%)	21 (19,3%)	11 (10,1%)	9 (9,1%)	9 (10,6%)	8 (12,5%)	5 (8,9%)	3 (8,3%)	3 (10,7%)	1 (6,3%)
Mejoría (%)	25 (22,9%)	18 (16,5%)	11 (10,1%)	11 (11,1%)	8 (9,4%)	7 (10,9%)	8 (14,3%)	4 (11,1%)	2 (7,1%)	2 (12,5%)
Igual (%)	15 (13,8%)	3 (2,8%)	2 (1,8%)	4 (4%)	6 (7,1%)	7 (10,9%)	8 (14,3%)	6 (16,6%)	5 (17,9%)	3 (18,8%)

A los 5 años de la cirugía, la remisión prolongada tienen lugar en 32 pacientes (57,1%).

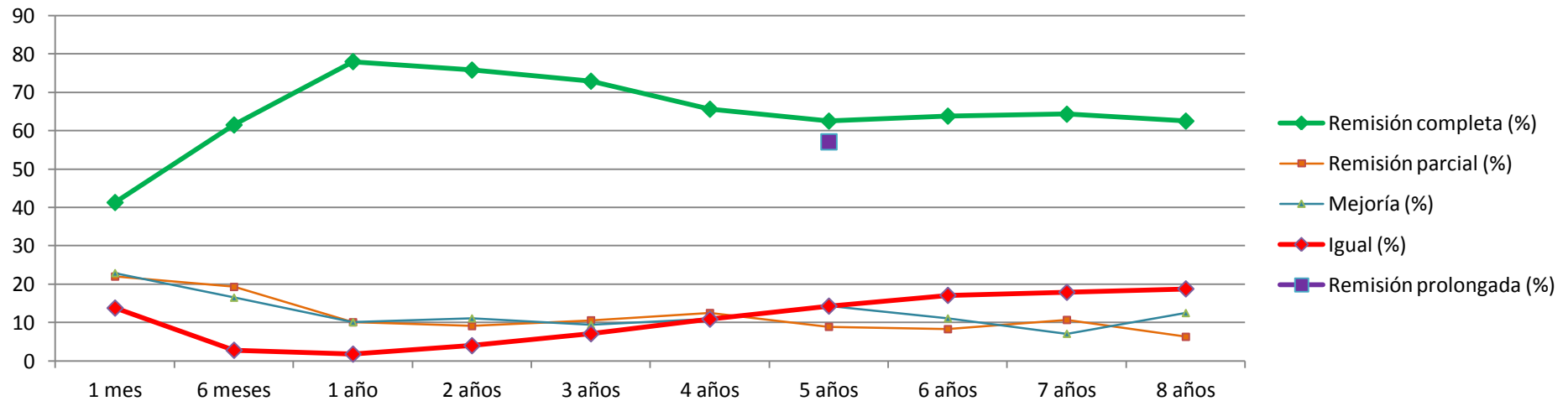


Figura 21.- Remisión y mejoría de la diabetes.

En la tabla 25, podemos observar como la remisión completa de la DM2 al mes es de 41,3% y 22% respectivamente cuando la pérdida de peso todavía no es efectiva.

Tabla 25.- Remisión de la DM2 en el preoperatorio inmediato cuando la pérdida de peso todavía no es efectiva.

	PREOPERATORIO	1 MES
IMC (kg/m²)	47,6 +/- 5,2	41,4 +/- 5,0
PSP (%)	-	25,6 +/- 10,1
PEIMCP (%)	-	28,6 +/- 11,9
HbA1c (%)	7,4 +/- 1,7	5,9 +/- 1,0
GPB (mg/dL)	167 +/- 52,8	109,9 +/- 29,8
Remisión completa (%)	-	41,3%

6.1.6.1.- Tratamiento médico:

Del total de los pacientes de nuestro estudio 89 pacientes (81,6%) tenían medicación antidiabética en el preoperatorio (ADOs y/o insulina). 63 pacientes tomaban ADOs, 22 ADOs + insulina y 4 pacientes únicamente insulina. Al año únicamente 13 enfermos (11,9%) continuaban con medicación, a los 3 años 11 (12,9%) y a los 5 años volvió a aumentar los pacientes que precisaban medicación siendo 15 enfermos (26,8%) (figura 22).

Uso de medicación pre y postoperatoria

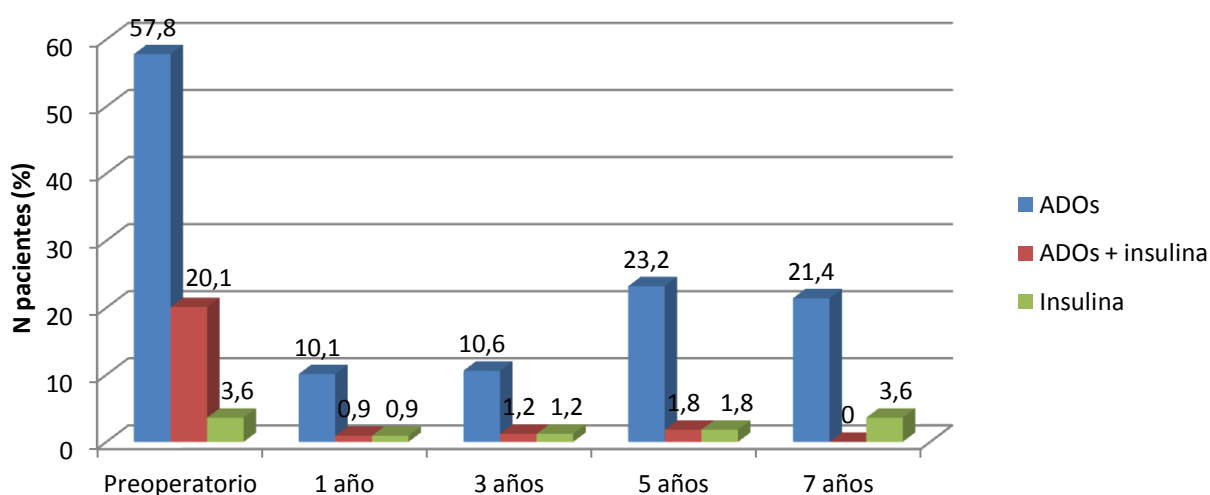


Figura 22.- Evolución en la necesidad de medicación antidiabética durante el postoperatorio.

De los 20 pacientes (18,3%) que estaban con tratamiento dietético en todos ellos se resolvió la DM2 sin necesidad de medicación ni dieta en el posterior seguimiento al 1, 3 y 5 años. Es destacable que al 7 año postoperatorio 1 paciente (16,7%) precisaba medicación antidiabética.

De los 63 pacientes (57,8%) que estaban únicamente con ADOs, en el primer años postoperatorio 58 pacientes (92,1%) suspendieron la medicación, 4 pacientes (5,4%) disminuyeron la dosis de ADOs y 1 paciente (1,6%) se mantuvo la misma dosis. A los 3 años de la intervención (n = 48), 43 pacientes (89,6%) habían dejado de tomar ADOs, 4 pacientes (8,4%) redujeron la dosis, y 1 paciente (2,1%) mantuvo la misma medicación. A los 5 años (n = 35), 29 pacientes (82,9%) no tomaban ADOs, 3 (8,6%) habían reducido la dosis y otros 3 enfermos (8,6%) mantenían la misma dosis. A los 7 años de seguimiento (n = 18), 15 pacientes (83,3%) no tomaba medicación, 2 (11,1%) habían reducido la dosis y 1 (5,6%) mantuvo la misma medicación (figura 23).

De los 26 pacientes (23,9%) que estaban con insulina en el preoperatorio (22 de ellos además tenían asociado un ADO), al año 18 pacientes (69,2%) ya no necesitaban ningún tipo de medicación, 6 pacientes (23,1%) precisaban ADOs y 2 pacientes (7,6%) habían reducido la dosis de insulina. A los 3 años de la cirugía (n = 20), 14 pacientes no precisaban medicación (70%), 4 pacientes (15,4%) estaban con ADOs y 2 con insulina (7,6%). A los 5 años (n = 12), 3 pacientes (25%) no precisaban medicación, 7 precisaban ADOs (58,3%) y 2 insulina (16,6%). Solo 4 enfermos cumplen el seguimiento a los 7 años y 2 de ellos precisan ADOs y 1 insulina.

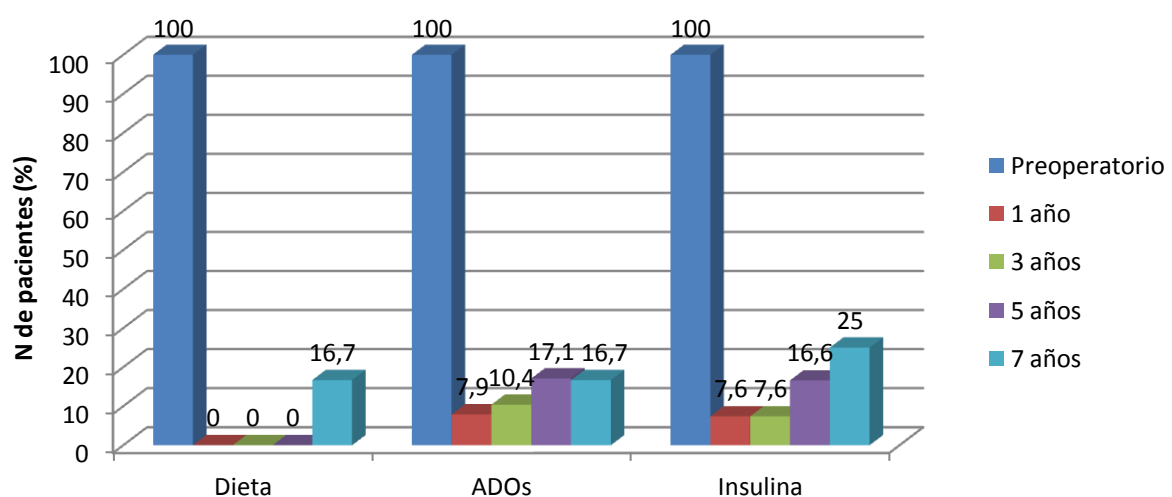


Figura 23.- Uso de mediación anidiabética en el pre y postoperatorio de acuerdo con la gravedad de la DM2.

6.1.6.2.- Marcadores bioquímicos:

Los niveles de GPB y de HbA1c durante el seguimiento se expresan en la tabla 26 y figura 24.

Tabla 26.- Seguimiento de los niveles de GPB y HbA1c.

GPB (mg/dL)	N	Seguimiento	Media, DS	Mediana	Rango
	109	Preoperatorio	167,0+/-52,8	151	100-374
	109	1 mes	109,9+/-29,8	103	62-262
	109	6 meses	99,0+/-22,4	94	60-193
	109	1 año	94,2+/-18,6	91	64-206
	85	3 años	96,3+/-23,5	88	61-228
	56	5 años	101,4+/-21,9	92	72-161
HbA1c (%)					
	109	Preoperatorio	7,4+/-1,7	6,8	4,6-12,3
	109	1 mes	5,9+/-1,0	5,7	3,9-9,0
	109	6 meses	5,3+/-0,8	5,2	6,3-7,8
	109	1 año	5,1+/-0,7	5,0	3,9-7,4
	85	3 años	5,2+/-0,9	5,0	3,9-8,8
	56	5 años	5,5+/-1,1	5,1	4,1-8,2

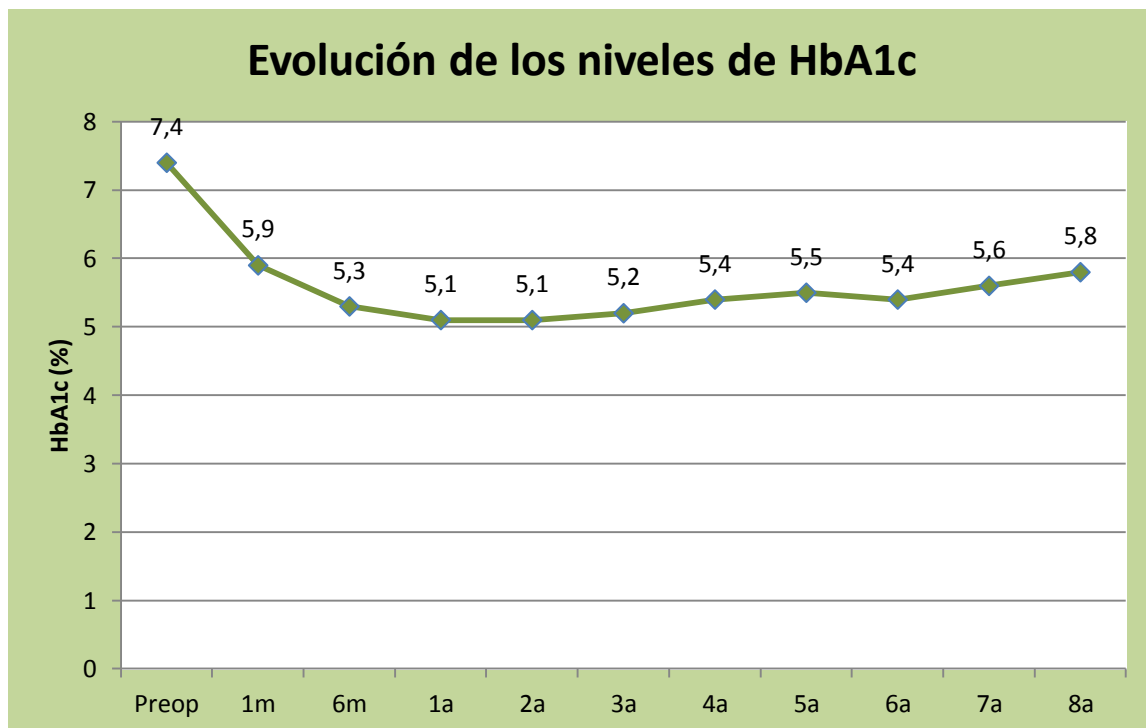
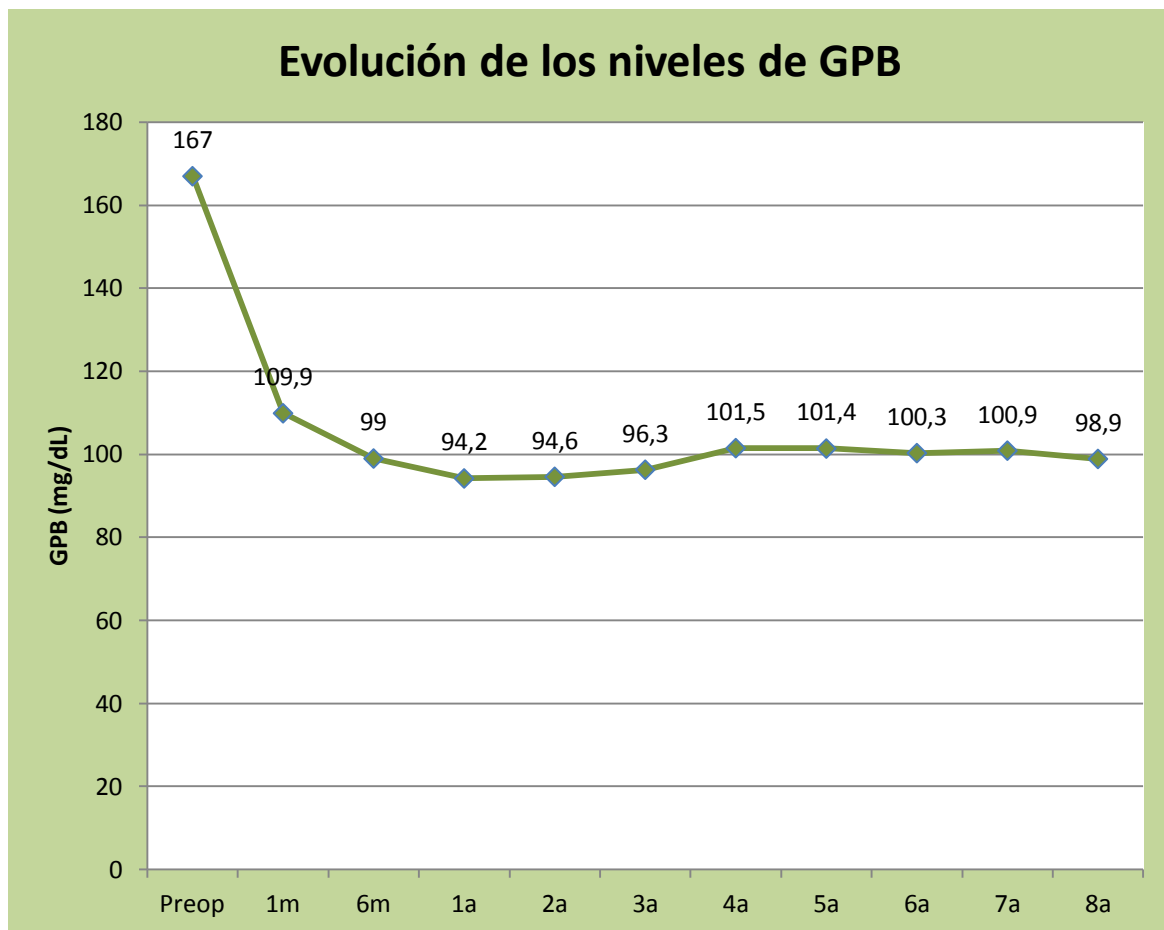


Figura 24.- Evolución de los niveles de GPB y HbA1c desde el preoperatorio hasta 8años.

6.1.6.3.- Marcadores bioquímicos especiales:

Los niveles de insulina, péptido C y cortisol durante el seguimiento se muestran en la tabla 27 y figura 25. Recordemos, que estos resultados se obtienen sobre un subgrupo de 36 pacientes con un seguimiento al mes, 6 y 12 meses postoperatorios.

Tabla 27.- Niveles de insulina, péptido C y cortisol durante el pre y postoperatorio.

	N	Seguimiento	Media, DS	Mediana	Rango
Insulina (μU/mL)	36	Preoperatorio	14,7+/-8,3	12,2	2,9-38,3
	36	1 mes	11,9+/-6,4	10,1	4,8-32,7
	36	6 meses	10,1+/-6,8	8,4	2,9-34
	36	1 año	8,5+/-4,4	8,5	1,6-20
Péptido C (ng/mL)		Seguimiento	Media, DS	Mediana	Rango
	36	Preoperatorio	4,1+/-1,7	3,9	0,3-7,8
	36	1 mes	3,5+/-1,3	3,4	0,4-6,2
	36	6 meses	2,6+/-0,9	2,6	0,5-5,1
	36	1 año	2,4+/-0,7	2,4	0,6-3,9
Cortisol (μg/dL)		Seguimiento	Media, DS	Mediana	Rango
	36	Preoperatorio	17,5+/-7,1	18,2	3,3-36,2
	36	1 mes	15,6+/-3,9	15,6	7,9-26
	36	6 meses	16,0+/-5,0	15,7	1,6-27,1
	36	1 año	16,5+/-5,1	15,3	10-30,1

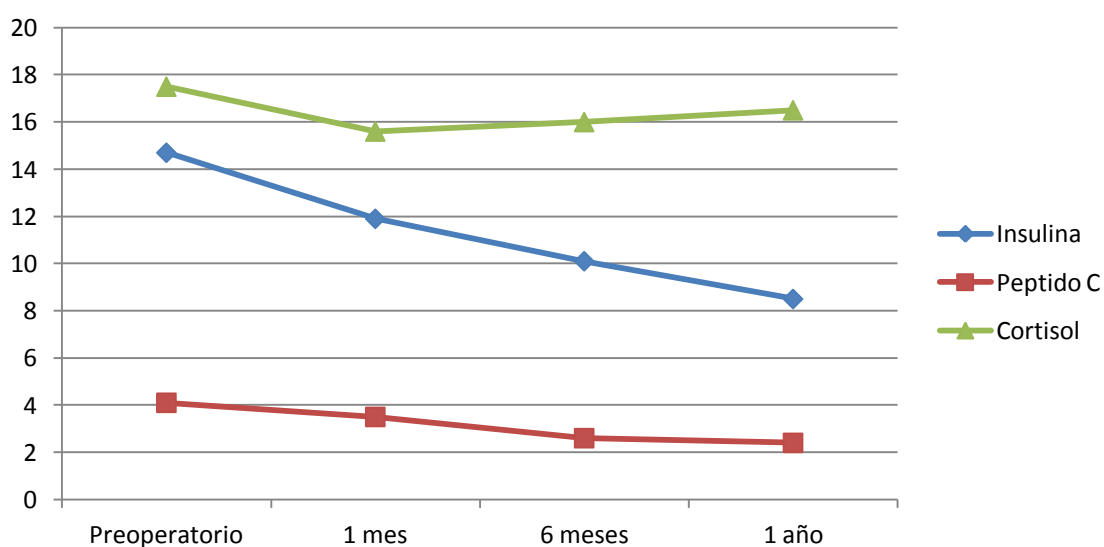


Figura 25.- Evolución en los niveles de insulina, péptido C y cortisol.

6.1.6.4.- Hipoglucemia tras la cirugía:

Como ya hemos visto, tras el BPGYR existe un gran número de enfermos, en los cuáles, la DM2 desaparece y/o mejora. Pero también debemos tener en cuenta, que estos enfermos pueden sufrir episodios de hipoglucemia durante el postoperatorio. En nuestro estudio, observamos que 6 pacientes (5,5%) sufrieron hipoglucemia en el postoperatorio. Todos ellos fueron episodios ocasionales que mejoraron con tratamiento dietético. Sin embargo, 1 de ellos precisó tratamiento médico para controlar estos cuadros. Todos ocurrieron a partir de los 2 años del BPGYR: en 3 pacientes ocurrió a los 2 años de la cirugía, en 2 a los 3 años, en 1 paciente a los 6 años y en otro a los 7 años de la cirugía.

6.1.6.5.- Recidiva de la DM2 tras la cirugía:

Por último, queremos hacer una mención especial a los pacientes que tras el BPGYR recidivan. Hay un total de 14 pacientes (14,6%). Ocurre en todos los pacientes a partir de los 2 años de la cirugía (es por ello, importante tener en cuenta, que al perder progresivamente pacientes a lo largo del postoperatorio, el número de enfermos que recidivan sería mayor). Por último, debemos indicar que esto ocurre a los 2 años de la cirugía en 3 pacientes, en 6 a los 3 años, en 2 a los 4 años, en 2 a los 5 años y en 1 paciente a los 6 años del BPGYR.

6.2. ESTADISTICA INFERENCIAL

6.2.1.- Características preoperatorias:

La edad, sexo y los datos relacionados con la DM2 para el total de los pacientes en función de la duración, gravedad de la diabetes, técnica quirúrgica en el preoperatorio e IMC se muestran a continuación en las tablas 27, 28, 29 y 30.

Tabla 27.- Características preoperatorias en función de la duración de la DM2.

	Total	Duración de la diabetes (años)			
		≤5	6-10	>10	
N	109	58	33	18	
Edad	49,3+/-7,9	48,3+/-7,5	48,8+/-8,7	53,1+/-7,0	P = 0,033
Sexo (% mujeres)	74,3%	72,4	81,8	66,7	P = 0,442
IMC (kg/m2)	47,6+/-5,2	47,6+/-5,0	48,5+/-5,7	46,0+/-5,0	P = 0,261
Índice cintura-cadera	0,92-0,1	0,92+/-0,1	0,92+/-0,1	0,95+/-0,1	P = 0,463
Edad diagnóstico DM2	44,3+/-7,9	46,2+/-7,3	42,9+/-8,6	40,9+/-7,0	P = 0,018
Hª Familiar de DM2	48,6%	43,1	54,5	55,6	P = 0,468
Glucosa (mg/dL)	167+/-52,8	145,3+/-36,4	170,4+/-43,1	230,8+/-61,8	P < 0,001
Hb glicosilada (%)	7,4+/-1,7	6,6+/-1,3	7,6+/-1,6	9,2+/-1,8	P < 0,001
Insulina (µU/mL)	14,7+/-8,2	15,9+/-8,8	11,3+/-5,5	16,3+/-9,5	P = 0,286
Péptido C (ng/mL)	4,1+/-1,7	4,4+/-1,4	4,2+/-1,6	3,5+/-2,3	P = 0,556
Uso de ADOs (%)	78%	63,8	97	88,9	P < 0,001
Uso de insulina (%)	23,8%	5,2	36,4	61,1	P < 0,001
BPGYR Corto	33	29,3	36,4	38,9	P = 0,841
Largo	49,5	50	48,5	50	
Distal	17,5	20,7	15,1	11,1	

Al comparar en el preoperatorio el sexo, el IMC, el índice cintura-cadera, la historia familiar de DM2, los niveles de insulina y péptido C, y el tipo de BPGYR realizado en función de **la duración de la DM2** no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre estas variables. Sin embargo, observamos que sí que hay diferencias significativas entre los grupos, de acuerdo con la duración de la DM2, con la edad y la edad de diagnóstico de DM2 ($p = 0,033$ y $p = 0,018$ respectivamente); con los niveles de glucosa y HbA1c ($p < 0,001$ en ambos grupos) de tal manera, que los pacientes que llevan más tiempo con DM2 tendrán mayores niveles de glucosa y HbA1c y son de mayor edad. También existen diferencias significativas respecto al

tratamiento con ADOs e insulina entre los grupos con distinta duración de la DM2 ($p < 0,001$ y $p < 0,001$ respectivamente), de manera que los pacientes con mayor duración de la enfermedad requerirán más medicación y por tanto insulina. Como cabe esperar, el uso de ADOs e insulina en pacientes con mayor duración de DM2 es mucho más alta que en los pacientes con una duración menor. Este resultado es consistente, ya que se sabe, que la pérdida gradual del control de la glucemia ocurre en pacientes DM2 como resultado de un deterioro progresivo de las células- β a lo largo del tiempo.

Tabla 28.- Características preoperatorias en función de la gravedad de la DM2.

	Total	Gravedad de la diabetes			
		Dieta	ADOs	Insulina	
N	109	20	63	26	
Edad	49,3+/-7,9	48,8+/-6,3	49,2+/-8,1	49,8+/-8,7	$P = 0,677$
Sexo (% mujeres)	74,3	85	73	69,2	$P = 0,448$
IMC (kg/m²)	47,6+/-5,2	49,4+/-4,4	47,7+/-5,3	46,2+/-5,3	$P = 0,073$
Índice cintura-cadera	0,92+/-0,1	0,87+/-0,07	0,92+/-0,1	0,96+/-0,1	$P = 0,003$
Edad diagnóstico DM2	44,3+/-7,9	46,3+/-6,4	44,7+/-8,1	41,8+/-7,9	$P < 0,001$
H^a Familiar de DM2	48,6	40	46	61,5	$P = 0,286$
Glucosa (mg/dL)	167+/-52,8	128,6+/-21,9	161,7+/-47,5	209,5+/-54,2	$P < 0,001$
Hb glicosilada (%)	7,4+/-1,7	5,8+/-0,7	7,1+/-1,4	9,0+/-1,8	$P < 0,001$
Insulina (μU/mL)	14,7+/-8,2	13,1+/-7,4	15,4+/-8,9	14,8+/-8,5	$P = 0,780$
Péptido C (ng/mL)	4,1+/-1,7	4,0+/-1,5	4,3+/-1,2	4,0+/-2,4	$P = 0,848$
Uso de ADOs (%)	78	-	100	84,6	$P < 0,001$
Uso de insulina (%)	23,8	-	-	100	
Duración DM2 (años)	5,5+/-3,9	2,9+/-1,0	5,1+/-3,9	8,5+/-3,6	$P < 0,001$
BPGYR Corto (%)	33	10	34,9	46,2	
Largo (%)	49,5	70	46	42,3	$P = 0,032$
Distal (%)	17,5	20	19	11,5	

Cuando comparamos estas mismas variables respecto a **la gravedad de la diabetes** obtenemos que hay diferencias significativas entre los grupos de tratamiento respecto al índice cintura-cadera (siendo mayor en aquellos enfermos a tratamiento con insulina) y respecto a la edad de diagnóstico de la DM2 ($p < 0,001$). También existen diferencias significativas en cuánto a los niveles de glucosa y HbA1c ($p < 0,001$ y $p < 0,001$ respectivamente). También observamos, que los enfermos más graves son aquellos que llevan más años diagnosticados de DM2 ($p < 0,001$) y por tanto que precisan mayor medicación. Por último, observamos que existen diferencias entre la

técnica quirúrgica realizada ($p = 0,032$) siendo mayor el BPGYR corto en los enfermos más graves y el BPGYR distal-largo en enfermos con menor gravedad. Teniendo en cuenta las indicaciones del BPGYR, y recordando que el de tipo corto se realiza en enfermos con $IMC = 35-45 \text{ kg/m}^2$ y co-morbilidades añadidas de difícil control, mientras que el distal se realiza en pacientes con $IMC > 55 \text{ kg/m}^2$ independientemente de las comorbilidades añadidas, parece lógico obtener estos resultados.

Tabla 29.- Características preoperatorias en función de la técnica quirúrgica.

	Total	Técnica quirúrgica			
		Corto	Largo	Distal	
N	109	36	54	19	
Edad	49,3+/-7,9	48,9+/-6,7	50,1+/-8,4	47,5+/-8,7	$P = 0,333$
Sexo (% mujeres)	74,3%	61,1	83,3	73,7	$P = 0,145$
IMC (kg/m²)	47,6+/-5,2	41,8+/-2,0	49,7+/-2,8	52,8+/-4,9	$P < 0,001$
Índice cintura-cadera	0,92+/-0,1	0,96+/-0,12	0,90+/-0,08	0,91+/-0,11	$P = 0,145$
Edad diagnóstico DM2	44,3+/-7,9	43,5+/-7,8	45,1+/-7,6	43,7+/-9,0	$P = 0,222$
H^a Familiar de DM2	48,6%	44,4	48,1	57,9	$P = 0,369$
Glucosa (mg/dL)	167+/-52,8	170,5+/-51,7	167,6+/-56,6	158,8+/-44,5	$P = 0,842$
Hb glicosilada (%)	7,4+/-1,7	7,8+/-2,0	7,2+/-1,6	6,7+/-1,3	$P = 0,077$
Insulina (μU/mL)	14,7+/-8,2	12,8+/-7,5	15,8+/-9,3	14,9+/-7,4	$P = 0,647$
Péptido C (ng/mL)	4,1+/-1,7	3,9+/-1,8	4,2+/-1,6	4,4+/-1,7	$P = 0,992$
Uso de ADOs (%)	78%	86,1	72,2	78,9	$P = 0,295$
Uso de insulina (%)	23,8%	33,3	20,4	15,8	$0,244$
Duración DM2 (años)	5,5+/-3,9	6,5+/-4,5	5,2+/-3,5	4,3+/-3,6	$P = 0,089$

Al comparar las características preoperatorias en función de la técnica quirúrgica solo observamos diferencias significativas en el IMC ($p < 0,001$), ya que, precisamente el tipo de BPGYR depende de éste. Aunque no existen diferencias entre el resto de variables, vemos como existe una tendencia en los niveles de GPB y HbA1c, así como en el uso de Ados, insulina y duración de DM2, siendo mayor (es decir, peor control glucémico, mayor necesidad de medicación y mayor duración de la enfermedad) en el tipo corto con respecto al distal, al igual, que hemos visto anteriormente.

Tabla 30.- Características preoperatorias en función del IMC.

	Total	Tipo de Obesidad Mórbida			
		Tipo II	Tipo III	Tipo IV	
N	109	6	61	42	
Edad	49,3+/-7,9	48,2+/-8,1	49,2+/-8,2	49,5+/-7,7	<i>P = 0,911</i>
Sexo (% mujeres)	74,3%	50	70,5	83,3	<i>P = 0,128</i>
IMC (kg/m²)	47,6+/-5,2	38,4+/-1,2	44,9+/-2,7	52,9+/-3,1	<i>P < 0,001</i>
Índice cintura-cadera	0,92+/-0,1	0,94+/-0,09	0,94+/-0,11	0,90+/-0,09	<i>P = 0,315</i>
Edad diagnóstico DM2	44,3+/-7,9	43,2+/-6,6	43,7+/-8,0	45,4+/-8,0	<i>P = 0,210</i>
Hª Familiar de DM2	48,6%	33,3	47,5	52,4	<i>P = 0,408</i>
Glucosa (mg/dL)	167+/-52,8	157,8+/-55,0	176,3+/-59,0	154,9+/-39,7	<i>P = 0,143</i>
Hb glicosilada (%)	7,4+/-1,7	7,7+/-2,9	7,7+/-1,9	6,8+/-1,1	<i>P = 0,044</i>
Insulina (µU/mL)	14,7+/-8,2	8,6+/-3,2	16,8+/-9,4	13,4+/-6,8	<i>P = 0,227</i>
Péptido C (ng/mL)	4,1+/-1,7	3,5+/-1,4	4,2+/-1,7	4,2+/-1,7	<i>P = 0,698</i>
Uso de ADOs (%)	78%	50	83,6	73,8	<i>P = 0,117</i>
Uso de insulina (%)	23,8%	33,3	27,9	16,7	<i>P = 0,163</i>
Duración DM2 (años)	5,5+/-3,9	5,0+/-4,5	6,2+/-4,4	4,5+/-2,9	<i>P = 0,138</i>
BPGYR Corto	37	100	49,2	57,1	<i>P = 0,000</i>
Largo	54	0	44,3	35,7	
Distal	18	0	6,6	7,1	

En esta tabla, observamos que ocurre algo similar a la tabla anterior (tipo de BPGYR), no existiendo diferencias significativas entre ninguna variables salvo en los niveles de HbA1c. De nuevo, esto tiene una explicación si recordamos que aquellos enfermos con menor IMC se intervienen como consecuencia de un peor control de las comorbilidades y no tanto por el exceso de IMC.

Como conclusión, podemos observar que aquellos pacientes con mayor duración de DM2 y más requerimiento de medicación no son los pacientes más obesos (con mayor IMC), como podría pensarse, ya que la indicación quirúrgica en los pacientes con obesidad mórbida está basada en el IMC. En los pacientes diabéticos, un IMC ≥ 35 kg/m² se considera quirúrgico, mientras que en los pacientes sin comorbilidades precisan un IMC ≥ 40 kg/m² para acceder a la cirugía.

6.2.2.- Factores predictores de remisión de DM2 (corto plazo: 1 año):

Tabla 31.- Análisis univariante de los factores preoperatorios en pacientes con/sin remisión de la DM2 al año de la cirugía.

1 AÑO					
			REMISIÓN	NO REMISIÓN	VALOR P
TOTAL PACIENTES			96 (88,1%)	13 (11,9%)	
EDAD (años)		109	48,8+/-8,1	52,5+/-6,1	P = 0,162
SEXO	mujeres	81	70 (86,4%)	11 (13,6%)	P = 0,365
	hombres	28	26 (92,9%)	2 (7,1%)	
HIPERTENSION	SI	82	72 (87,8%)	10 (12,2%)	P = 0,880
	NO	27	24 (88,9%)	3 (11,1%)	
DISLIPEMIA	SI	56	45 (80,4%)	11 (19,6%)	P = 0,011
	NO	53	51 (96,2%)	2 (3,8%)	
IMC (kg/m²)		109	47,9+/-5,2	45,8+/-4,8	P = 0,231
CIRCUNFERENCIA CINTURA		109	133,7+/-15,1	128,2+/-10,1	P = 0,295
INDICE CINTURA/CADERA		109	0,92+/-0,10	0,92+/-0,08	P = 0,989
% PSPP		109	63,3+/-15,9	61,7+/-10,4	P= 0,556
%PPTP			33.2+/-8.2	31,3+/-5,6	P= 0,221
HISTORIA FAMILIAR	SI	53	44 (83%)	9 (17%)	P =0,113
	NO	56	52 (92,9%)	4 (7,1%)	
EDAD COMIENZO (años)		109	44,5+/-8,1	42,8+/-5,6	P = 0,187
GPB (mg/dL)		109	155,2+/-46,1	232,5+/-54,7	P < 0,001
HBA1C (%)		109	7,1+/-1,7	8,7+/-1,6	P = 0,001
INSULINA (µU/mL)		36	14,6+/-8,0	15,1+/-10,4	P = 0,766
PEPTIDO C (ng/mL)		36	4,4+/-1,6	2,9+/-1,8	P = 0,126
DURACION (años)		109	4,8+/-3,1	10,5+/-5,7	P < 0,001
ADOS		63	58 (60,4%)	5 (38,5%)	P = 0,133
Metformina Otros (sulf)		45	43 (95,6%)	2 (4,4%)	P= 0,105
		18	15 (83,3%)	3 (16,7%)	
INSULINA		26	18 (18,7%))	8 (61,5%)	P = 0,001

Los factores predictores de remisión de DM2 a corto plazo se muestra en la siguiente tabla (tabla 31). Aquellos enfermos con una gravedad mayor de DM2, es

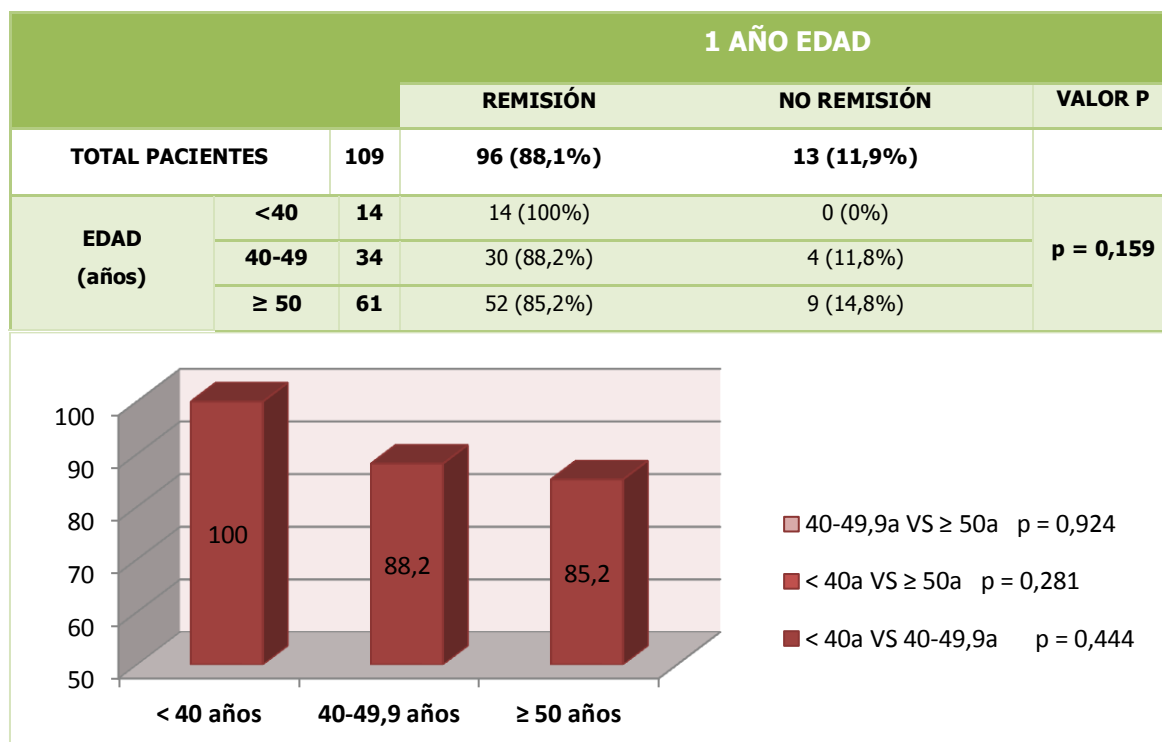
decir, que precisan insulina en el preoperatorio y aquellos con una duración de la enfermedad más larga tendrán menos probabilidad de remisión de DM2. Lo mismo ocurrirá con aquellos pacientes que tienen niveles mayores de GPB y HbA1c en el preoperatorio. Así también, los enfermos que presenten dislipemia previo a la cirugía tendrán una tasa de remisión menor.

Existen otras variables, que aunque no existan diferencias significativas entre ellas a la hora de la remisión de DM2, es necesario comentarlas. La edad muestra, que aquellos enfermos más jóvenes presentan mayores tasas de remisión. Lo mismo ocurre con aquellos enfermos más obesos (IMC mayor, perímetro cintura mayor) y aquellos que pierden más peso tras la cirugía (%PSPP y %PPTP mayor), que también tienen mayores porcentajes de remisión. En cuanto a los enfermos que tienen antecedentes familiares de DM2, van a presentar una menor tasa de remisión.

Nos gustaría hacer una mención especial en relación con los niveles de péptido C y con el tipo de ADOs en el preoperatorio. Los enfermos con niveles de péptido C más bajos en el preoperatorio, tienen menor tasa de remisión de DM2. En cuanto a los enfermos que precisan medicación antidiabética como los ADOs, es necesario diferenciar entre aquellos que solamente necesitan metformina y aquellos que precisan otro tipo diferente de antidiabético oral como las sulfonilureas; se observa que aquellos que precisan sulfonilureas van a tener una tasa de remisión menor.

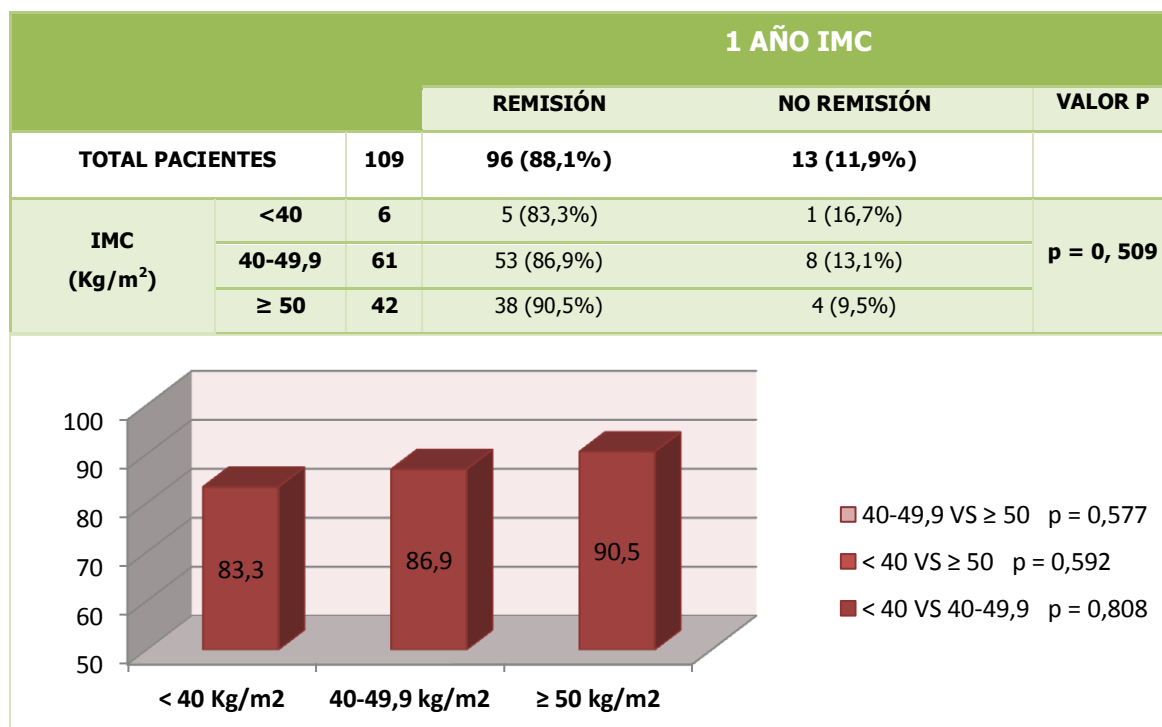
A continuación, vamos a realizar subgrupos en aquellas variables más importantes y que en la literatura son consideradas como factores predictores, y observar si entre los diferentes subgrupos existen diferencias en las tasas de remisión.

Tabla 32. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a la edad.



No existen diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad, aunque sí que existe una tendencia de tal manera, que aquellos enfermos más jóvenes presentan mejores tasas de remisión (tabla 32).

Tabla 33. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo al IMC.



En cuanto al IMC preoperatorio, tampoco existen diferencias significativas entre ellos cuando los dividimos en grupos. La indicación del BPGYR no fue la DM2 sino el IMC (tabla 33).

Tabla 34. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo al %PPTP

1 AÑO %PPTP				
		REMISIÓN		NO REMISIÓN
TOTAL PACIENTES		109	96 (88,1%)	13 (11,9%)
PEIMC (%)	<15	4	4 (100%)	0 (0%)
	15-25	15	14 (93,3%)	10(6,7%)
	≥ 25	90	78 (86,7%)	12 (13,3%)
p = 0,575				

100
90
80
70
60
50

< 15% 15-24,9% ≥ 25%

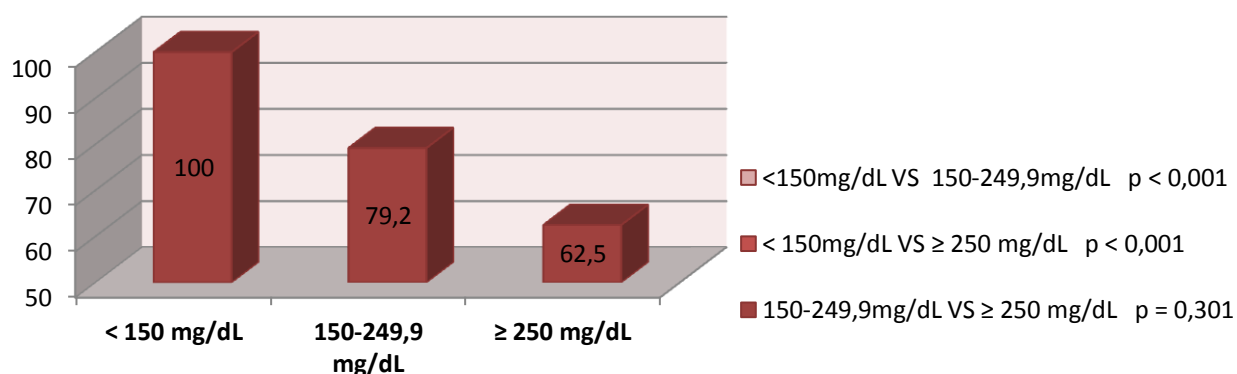
100 93,3 86,7

15-24,9% VS ≥ 25% p = 0,468
 < 15% VS ≥ 25% p = 0,434
 < 15% VS 15-24,9% p = 0,596

Si observamos la pérdida de peso a corto plazo, observamos que no existen diferencias significativas entre los diferentes grupos, porque el mecanismo de remisión de la DM2 no es la pérdida de peso exclusivamente (tabla 34).

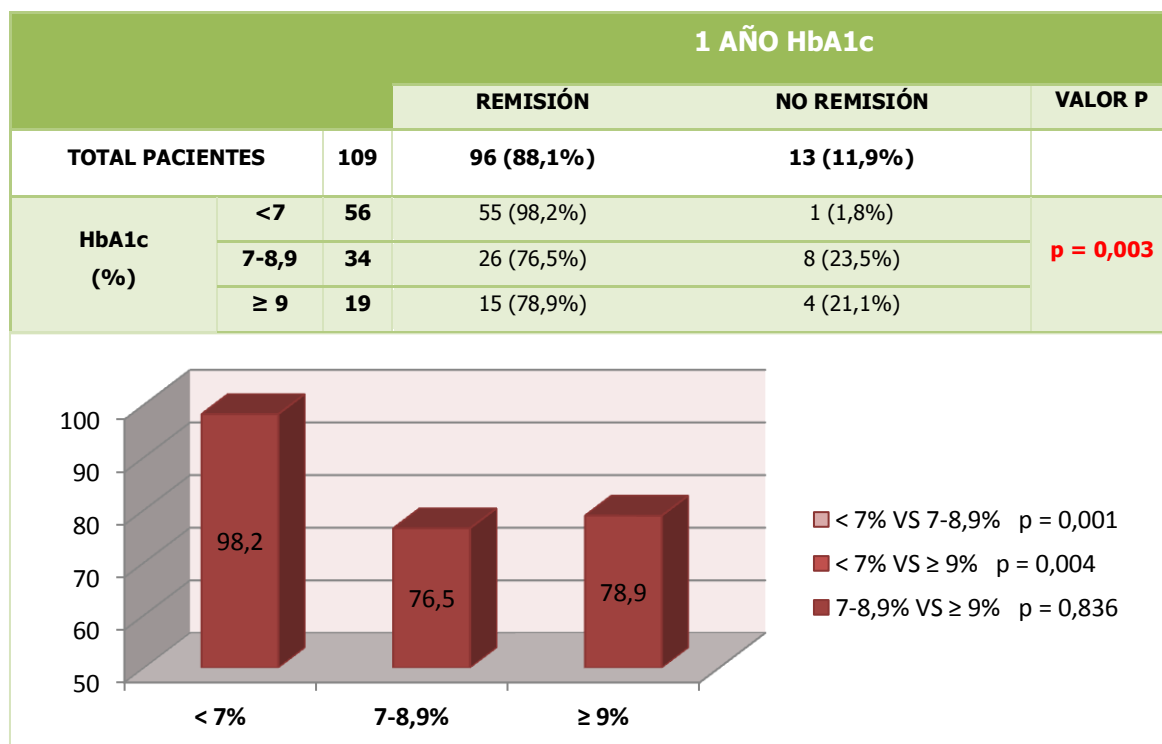
Tabla 35. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a los niveles de GPB.

1 AÑO GPB					
			REMISIÓN	NO REMISIÓN	VALOR P
TOTAL PACIENTES		109	96 (88,1%)	13 (11,9%)	
GPB (mg/dL)	<150	53	53 (100%)	0 (0%)	p < 0,001
	150-249	48	38 (79,2%)	10 (10,8%)	
	≥ 250	8	5 (62,5%)	3 (37,5%)	



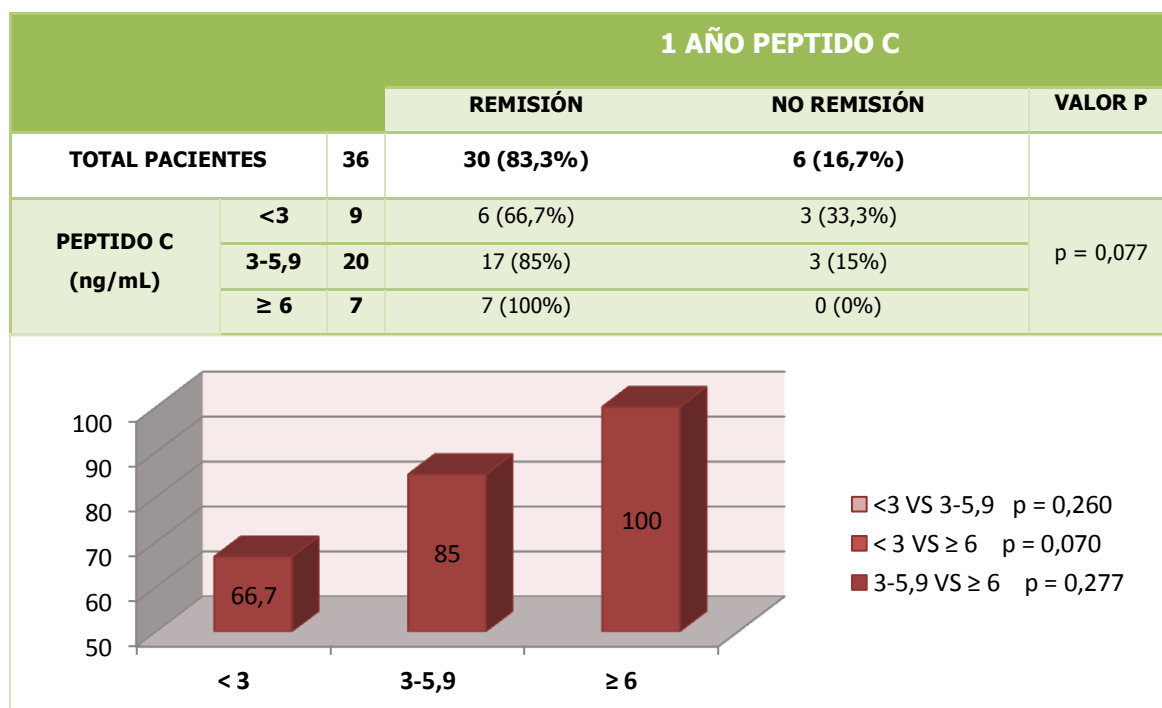
Hemos visto anteriormente, como los niveles de GPB son un factor predictor de remisión de DM2. Los dividimos en 3 grupos y vemos una clara tendencia de tal forma, que aquellos con niveles preoperatorios más bajos presentan mayores tasas de remisión (tabla 35). Pero cuando los comparamos entre sí, observamos que el punto de inflexión son los niveles de GPB < 150 mg/dL ($p < 0,001$), al no existir diferencias entre el grupo de 150-249,9 mg/dL vs ≥ 250 mg/dL ($p = 0,301$). Por lo que podemos decir, que el valor principal que marca la diferencia entre remisión y no remisión es un nivel de GPB de 150 mg/dL.

Tabla 36. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a los niveles de HbA1c.



Como ha ocurrido anteriormente con la GPB, con los niveles de HbA1c ocurre lo mismo. No solamente existe una clara mejoría en las tasas de remisión de la DM2 con niveles de HbA1c más bajos sino que el punto de inflexión es una HbA1c de 7%; entre los grupos de 7-8,9% y $\geq 9\%$ no existen diferencias ($p = 0,836$) (tabla 36).

Tabla 37. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a los niveles de péptido C.



No existen diferencias significativas en la remisión de la DM2 cuando estudiamos los niveles preoperatorios de péptido C, pero sí que existe una tendencia, por la cual, aquellos pacientes con valores < 3 ng/mL tienen menores probabilidades de remisión, ya que la reserva pancreática y el daño en las células- β será mayor (tabla 37).

Tabla 38. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a la duración de la enfermedad.

1 AÑO DURACIÓN						
		REMISIÓN		NO REMISIÓN		VALOR P
TOTAL PACIENTES		109	96 (88,1%)	13 (11,9%)		
DURACION (años)	< 5	58	57 (98,3%)	1 (1,7%)	p < 0,001	
	5-10	33	28 (84,8%)	5 (15,2%)		
	> 10	18	11 (61,1%)	7 (38,9%)		

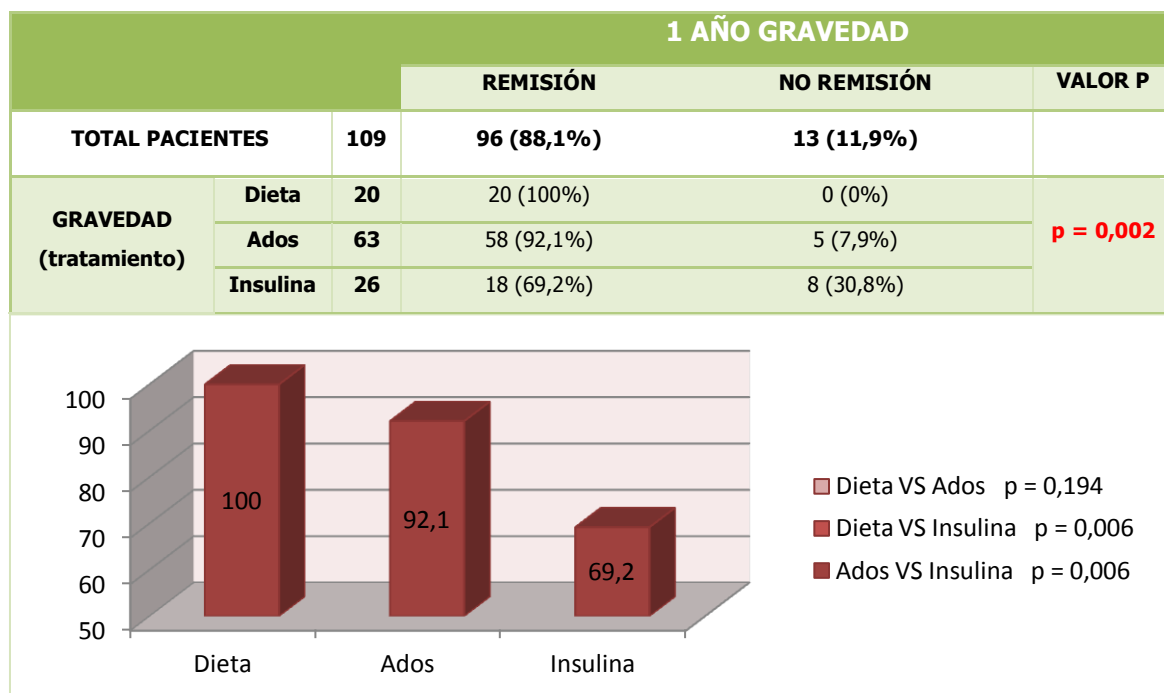
98,3
84,8
61,1

< 5 años 5-10 años > 10 años

■ <5a VS 5-10a p = 0,013
■ < 5a VS > 10a p < 0,001
■ 5-10a VS > 10a p = 0,056

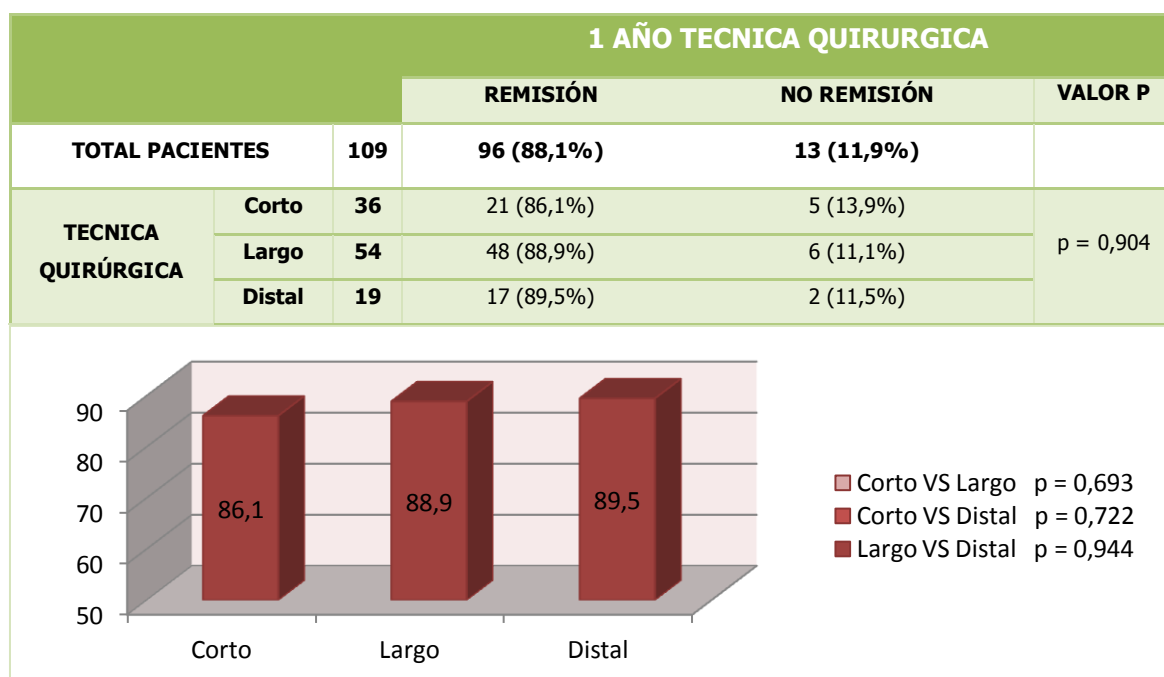
Cuando estudiamos la remisión de la DM2 en función de la duración y en función de los diferentes grupos vemos que existen diferencias significativas entre ellas. El principal punto de inflexión, lo marca aquellos enfermos que tienen DM2 desde hace menos de 5 años. Cuando comparamos los enfermos que tienen entre 5-10 años con los que llevan más de 10 años, por muy poco no es estadísticamente significativo ($p = 0,056$) (tabla 38).

Tabla 39. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a la gravedad de la enfermedad.



En función de la gravedad de la DM2, los dividimos en subgrupos que son aquellos IOG (dieta), aquellos que precisan ADOs y aquellos que precisan insulina. Existen diferencias significativas entre ellos ($p = 0,002$). Vemos que el grupo de pacientes que precisa insulina es el grupo que marca la diferencia con respecto a los demás, ya que entre los que precisan dieta y ADOs no existen diferencias ($p = 0,194$) (tabla 40).

Tabla 40. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a la técnica quirúrgica.



Si estudiamos la remisión de la DM2 en función del tipo de BPGYR, observamos que no existen diferencias significativas entre ellos.

6.2.2.1.- Regresión logística:

A continuación realizamos el análisis multivariante con aquellas variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariante. Confirma que los niveles de GPB y la duración de la DM2 tienen un efecto significativo en la remisión de la DM2 (tabla 41). El porcentaje global de acierto de una correcta clasificación en remisión/no remisión de la regresión logística es de 87,2% y el porcentaje correcto de acierto de remisión es de 96,9%.

Tabla 41. Análisis multivariante de los factores predictores de remisión de DM2 a corto plazo.

FACTOR	p	RR	95% CI	wf
Duración DM2	0,015	3,3	1,3-8,7	3
GPB	0,035	3,6	1,1-12,5	3

RR: riesgo relativo.

CI: intervalos de confianza

Wf: weighting factor.

6.2.2.2.- Diseño score:

Para obtener un score que nos pueda predecir la probabilidad de remisión de DM2 tras el BPGYR a corto plazo, vamos a utilizar aquellas variables que obtenemos en el análisis multivariante y establecemos un "weighting factor" basado en el riesgo relativo asociado de forma individual para cada variable. De esta forma, damos un score para cada subgrupo de las variables que debemos multiplicar por el weighting factor (en este caso, como es el mismo para las 2 variables, podemos omitirlo) (tabla 42).

Tabla 42. Score para predecir la remisión de la DM2.

Factor predictor			Score	Probabilidad de remisión DM2
Duración DM2 (años)	< 5	1 punto x WF		GRUPOS 2 puntos (41 pacientes): 100% (41) 3 puntos (25 pacientes): 96 % (24) 4 puntos (25 pacientes): 84% (21) 5 puntos (13 pacientes): 53,8% (7) 6 puntos (5 pacientes): 40% (2)
	5-10	2 puntos x WF		
	>10	3 puntos x WF		
GPB (mg/dL)	< 150	1 punto x WF		
	150-249,9	2 puntos x WF		
	≥ 250	3 puntos x WF		
Score		2-6 puntos		

En este caso, como el WF es 3 en las 2 variables, podemos omitir su uso.

Si realizamos una discriminación en el análisis del score vamos a obtener 3 grupos de pacientes en función del riesgo de remisión de DM2 (figura 26):

- **Alto riesgo:** 66 pacientes (60,5%) con un score ≤ 3 y una probabilidad de remisión de DM2 de 98,5%.
- **Riesgo intermedio:** 25 pacientes (22,9%) con un score = 4 y una probabilidad de remisión de DM2 de 84%.
- **Bajo riesgo:** 18 pacientes (16,6%) con un score ≥ 5 y una probabilidad de remisión de DM2 de 50%.

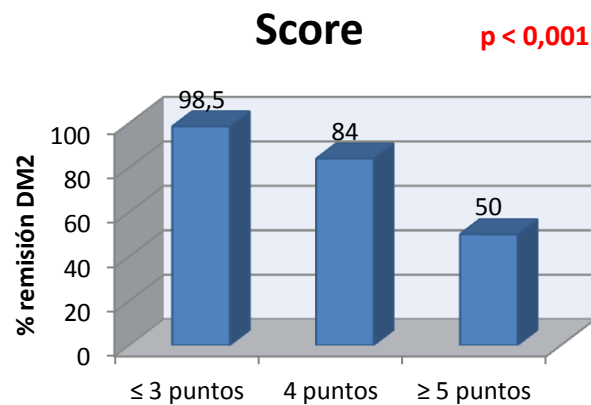


Figura 26.- Probabilidad de remisión de DM2 a corto plazo de acuerdo al score.

6.2.3.- Factores predictores de DM2 (largo plazo: 5 años):

Tabla 43.- Análisis univariante de los factores preoperatorios en pacientes con/sin remisión de la DM2 al año de la cirugía.

5 AÑO				
		REMISIÓN	NO REMISIÓN	VALOR P
TOTAL PACIENTES	56	40	16	
EDAD (años)	56	47,0+/-7,5	51,3+/-5,8	P = 0,056
SEXO				P = 0,915
mujeres	45	32 (71,1%)	13 (28,9%)	
hombres	11	8 (72,7%)	3 (27,3%)	
HIPERTENSION				P = 0,206
SI	47	32 (68,1%)	15 (31,9%)	
NO	9	8 (88,9%)	1 (11,1%)	
DISLIPEMIA				P = 0,011
SI	27	15 (55,6%)	12 (44,4%)	
NO	29	25 (86,2%)	4 (13,8%)	
IMC (kg/m²)	56	48,1+/-4,7	45,7+/-4,9	P = 0,097
CIRCUNFERENCIA CINTURA	56	133,3+/-14,0	130,0+/-11,6	P = 0,630
INDICE CINTURA/CADERA	56	0,91+/-0,09	0,93+/-0,08	P = 0,331
%PSPP	56	53,7+/-22,1	41,6+/-19,2	P = 0,040
%PPTP		28,5+/-11,9	21,1+/-9,6	P = 0,015
HISTORIA FAMILIAR				P = 0,495
SI	32	24 (75%)	8 (25%)	
NO	24	16 (66,7%)	8 (33,3%)	
EDAD COMIENZO (años)	56	44,5+/-7,4	43,5+/-4,8	P = 0,518
GPB (mg/dL)	56	151,9+/-37,9	204,1+/-44,7	P < 0,001
HBA1C (%)	56	6,9+/-1,6	8,9+/-1,7	P < 0,001
DURACIÓN (años)	56	3,6+/-2,8	8,5+/-5,0	P < 0,001
ADOS	35	29 (72,5%)	6 (37,5%)	P = 0,015
Metformina	26	25 (86,2%)	1 (16,6%)	P < 0,001
Otros (sulf)	9	4 (13,8%)	5 (83,4%)	
INSULINA	12	3 (7,5%)	9 (56,3%)	P < 0,001

Realizamos un análisis univariante, como hemos hecho anteriormente, para intentar identificar aquellas variables que van a ser predictores de remisión de DM2. En este caso, el número de enfermos disminuye a 56 pacientes, pero los resultados prácticamente se mantienen (tabla 43).

Como en los resultados anteriores, podemos indicar que los enfermos que presentan dislipemia en el preoperatorio van a tener una menor probabilidad de remisión de DM2. Esto mismo ocurre con la hipertensión arterial, aunque en este caso, no existen diferencias significativas.

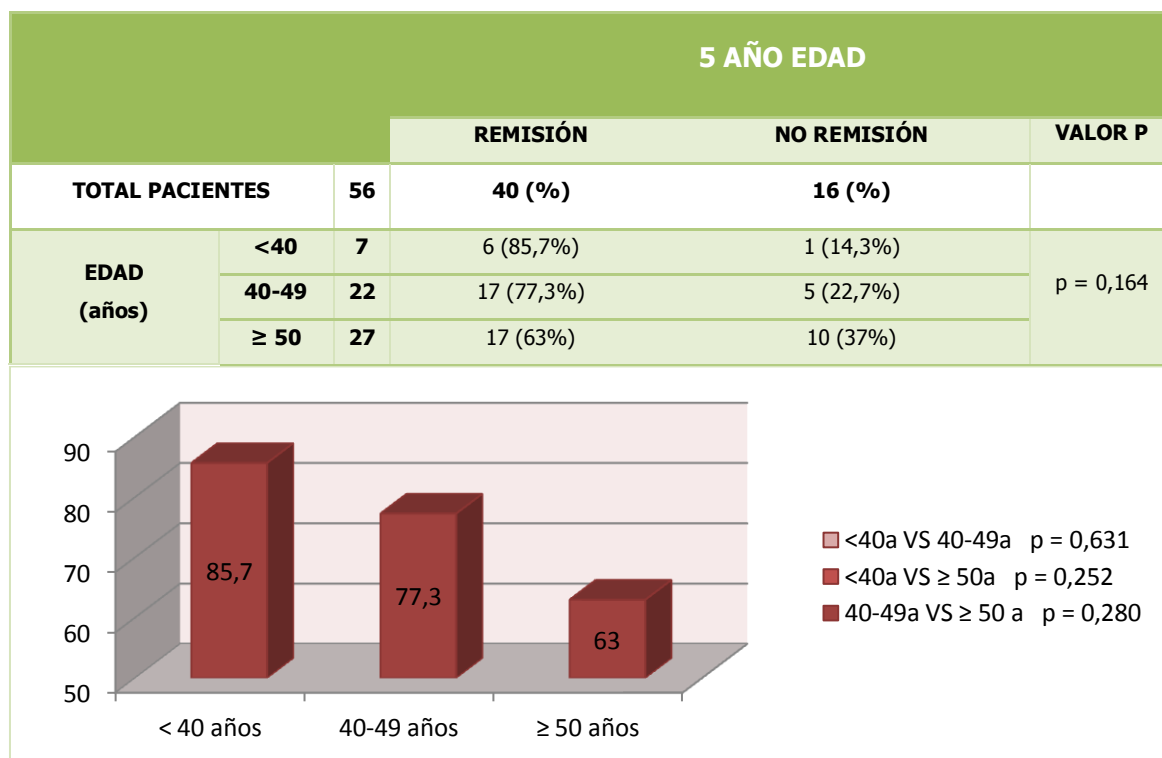
En cuanto a la gravedad de la DM2, se confirma, que aquellos que precisan medicación van a tener una tasa de remisión menor. En este caso, existen diferencias no solamente entre los que precisan insulina, sino también entre aquellos que precisan antidiabéticos orales (metformina vs sulfonilureas). De igual manera, aquellos con una duración más corta de la enfermedad, y con niveles más bajos de GPB y HbA1c, presentarán una mayor tasa de remisión de DM2.

A los 5 años de la cirugía, ocurre algo que no ocurría en el corto plazo. En este caso observamos, que existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al %PSPP y % PPTP. De tal forma, podríamos decir, que aquellos enfermos que menos peso pierden tras el BPGYR van a ser los que menor probabilidad de remisión de DM2 van a tener a largo plazo.

Existen otras variables, que aunque no existan diferencias significativas entre ellas a la hora de la remisión de DM2, es necesario comentarlas. La edad muestra, que aquellos enfermos más jóvenes presentan mayores tasas de remisión, y no existen diferencias significativas por muy poco. Lo mismo ocurre con aquellos enfermos más obesos (IMC y perímetro cintura mayor), van a ser los que mayor tasa de remisión de DM2 van a tener. En cuanto a la historia familiar de DM2, aunque no existan diferencias entre ellos, debemos indicar que aquellos que entre sus familiares no hay DM2, van a ser los que más probabilidad tienen de remisión.

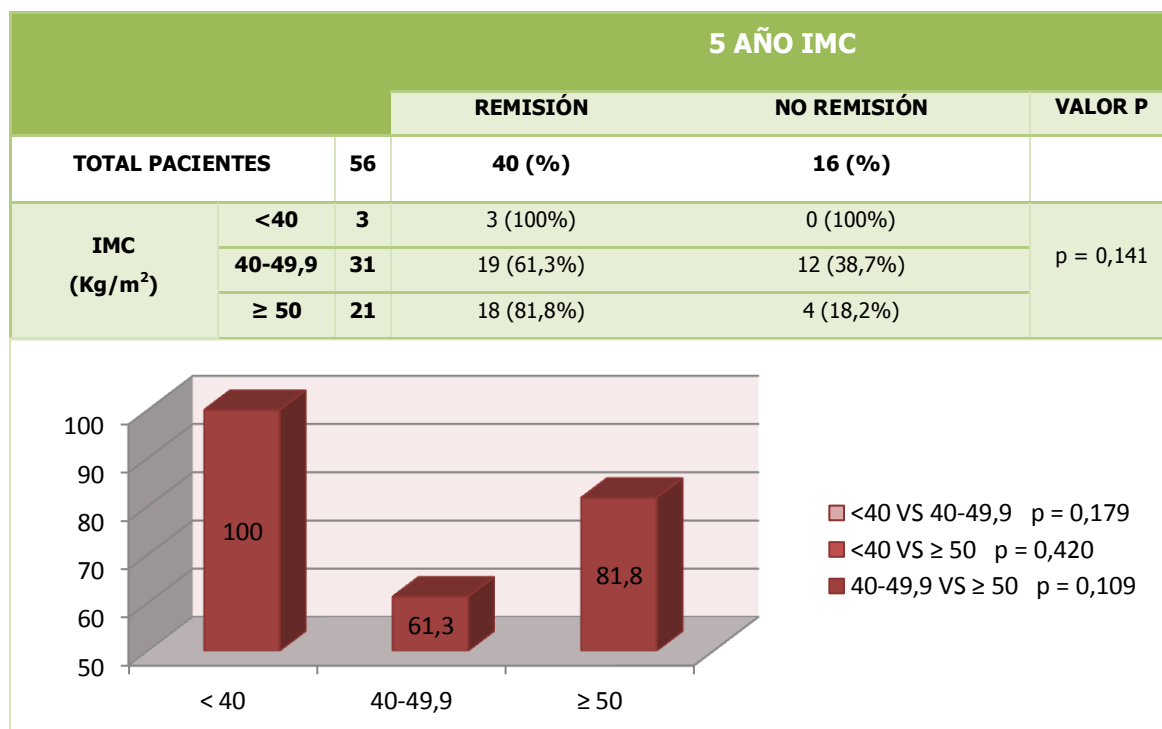
A continuación, vamos a realizar subgrupos en aquellas variables más importantes y que en la literatura son consideradas como factores predictores, y observar si entre los diferentes subgrupos existen diferencias en las tasas de remisión.

Tabla 44. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a la edad.



Hemos visto, como la remisión de la DM2 es mayor en aquellos enfermos más jóvenes. Aquí se puede comprobar cómo, aunque no existen diferencias entre los diferentes grupos, si que existe una tendencia (tabla 44).

Tabla 45. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a los niveles de IMC.



En relación con el IMC, no existen diferencias significativas entre los diferentes grupos, aunque hemos visto anteriormente, como los que tienen más peso y más IMC son los de mayor tasa de remisión. En este caso, si dividimos a los pacientes en tres grupos no se aprecia como consecuencia del pequeño tamaño muestral de uno de los subgrupos (IMC <40 kg/m²). Cuando los dividimos en IMC <50 kg/m² y ≥50 kg/m² se observa claramente la diferencia, con una tasa de remisión de DM2 de 64,7% y 81,8% respectivamente (tabla 45-46).

Tabla 46. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a los niveles de IMC < y ≥ 50kg/m².

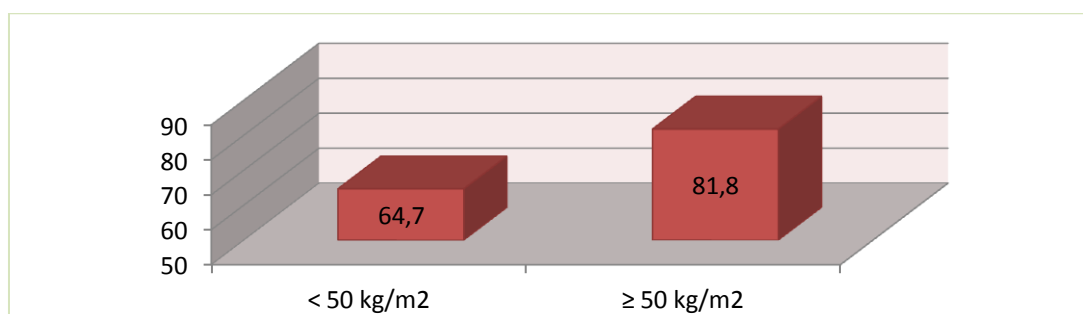


Tabla 47. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo al %PPTP.

5 AÑO %PPTP					
			REMISIÓN	NO REMISIÓN	VALOR P
TOTAL PACIENTES		56	40 (%)	16 (%)	
PEIMC (%)	<25	22	12 (54,5%)	10 (45,5%)	p = 0,024
	≥ 25	34	28 (82,4%)	6 (17,6%)	

%PPTP	Tasa de remisión (%)
< 25	54,5
≥ 25	82,4

El resultado de la siguiente tabla es muy importante (tabla 47). El %PPTP a largo plazo, cuando los dividimos en diferentes grupos, demuestra que los pacientes que van a perder más peso (aquellos por encima del 25% del PPTP), van a ser el grupo que con diferencia van a conseguir mejores tasas de remisión de DM2. Conseguimos confirmar aquí, como, la pérdida de peso mantenida en el tiempo va a estar

relacionada con el mantenimiento de la remisión de la DM2. Aunque el mecanismo inicial de remisión de DM2 no sea la pérdida de peso, parece que a largo plazo, puede intervenir en el mantenimiento de la remisión.

Tabla 48. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a los niveles de GPB.

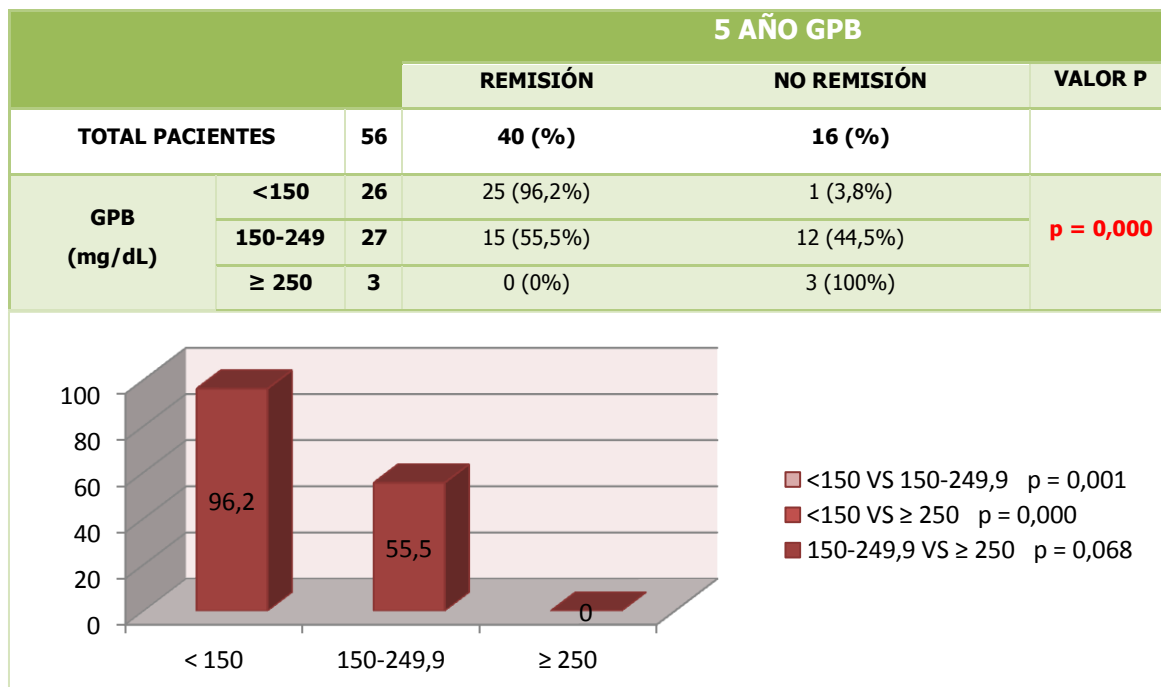
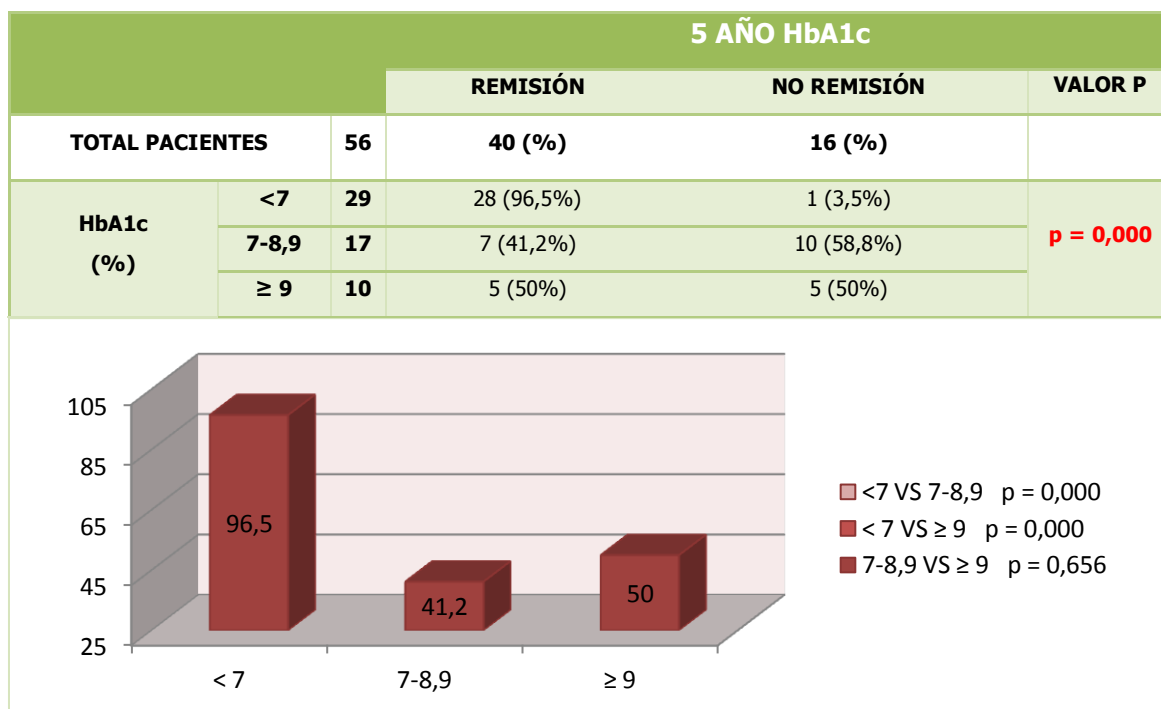
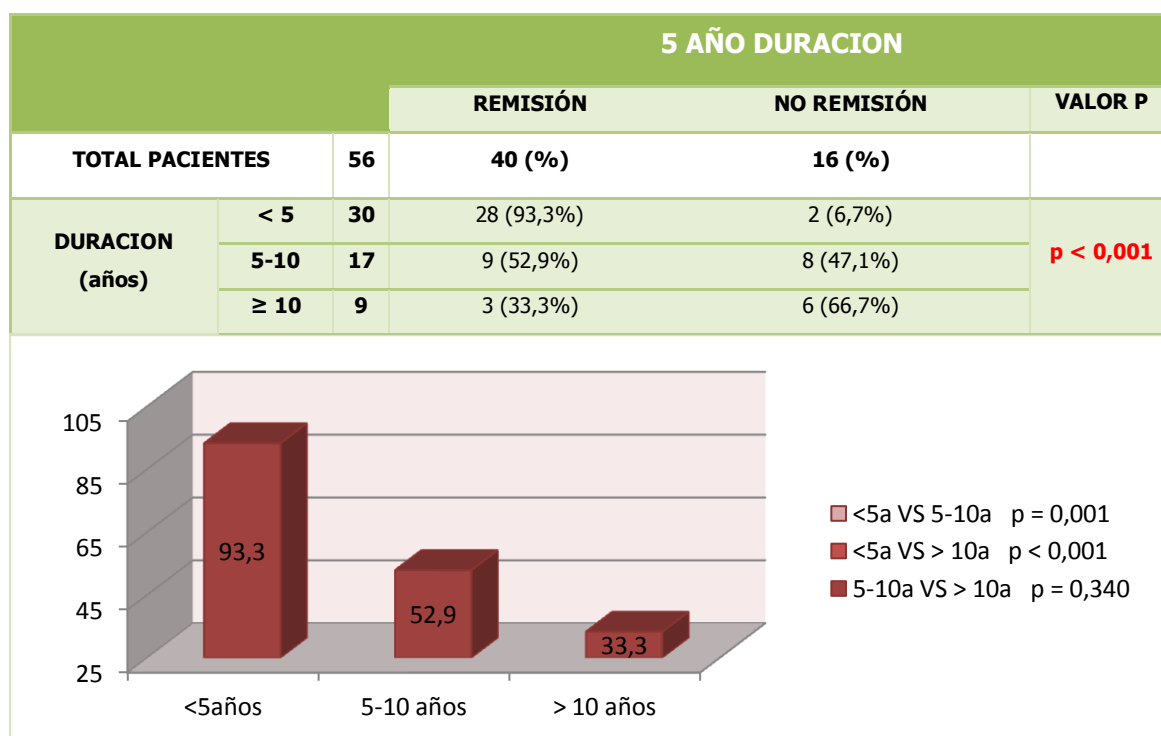


Tabla 49. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a los niveles de HbA1c.



Si observamos, las dos tablas conjuntamente, se confirman los mismos datos obtenidos a corto plazo (tabla 48 y 49). No solamente se confirma como los pacientes con niveles más bajos de GPB y HbA1c en el preoperatorio van a ser los que más probabilidad tienen de remisión de DM2, sino que observamos 2 grupos muy diferenciados con respecto a los demás, que son aquellos pacientes con niveles de GPB < 150 mg/dL y con HbA1c < 7%. Estos, serían los pacientes claramente beneficiados con la cirugía metabólica.

Tabla 50. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a la duración de la enfermedad.



El estudio a largo plazo en función de la duración de la enfermedad, muestra no solo, que aquella duración menor es la que obtiene mejores resultados, sino que el grupo que claramente se diferencia de los demás, es aquel que presenta una duración menor de 5 años, ya que entre los enfermos 5-10 años y los > 10 años no existen diferencias (p = 0,340) (tabla 50).

Tabla 51. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a la gravedad de la enfermedad.

5 AÑO GRAVEDAD					
		REMISIÓN		NO REMISIÓN	VALOR P
TOTAL PACIENTES		56	40 (%)	16 (%)	
GRAVEDAD (tratamiento)	Dieta	9	8 (88,9%)	1 (11,1%)	p < 0,001
	Ados	35	29 (82,8%)	6 (17,2%)	
	Insulina	12	3 (25%)	9 (75%)	

Bar chart showing remission rates for DM2 treatment groups:

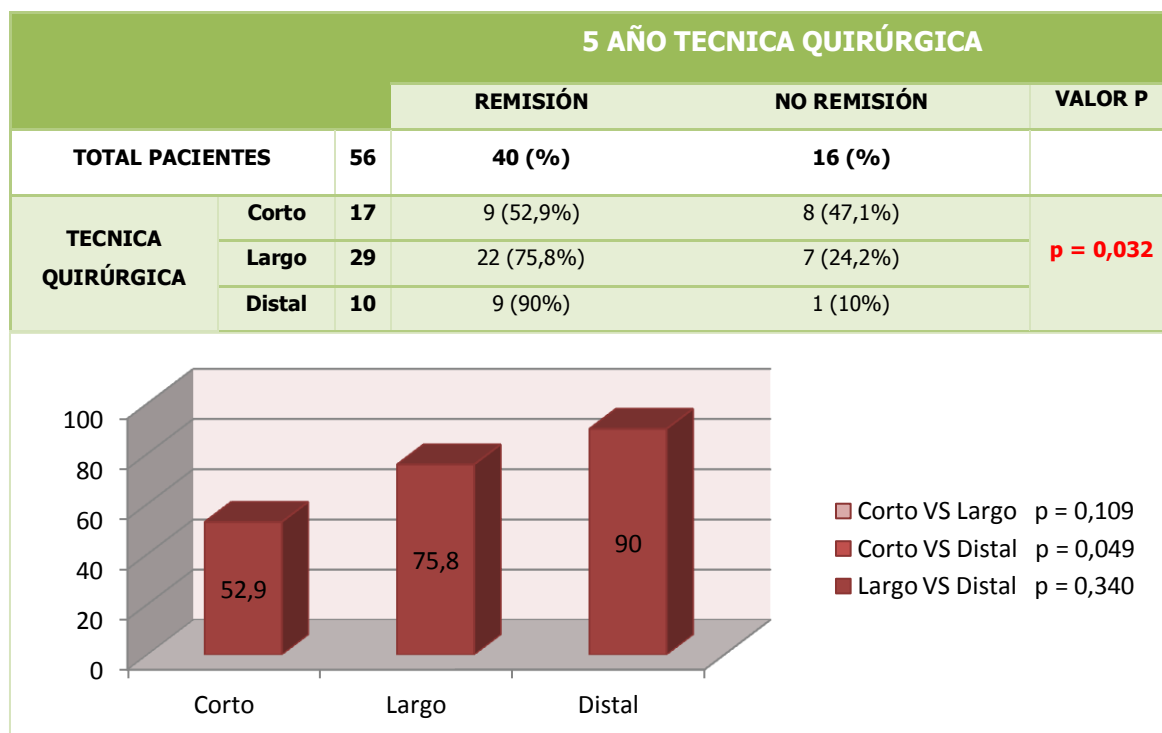
- Dieta: 88,9%
- Ados: 82,8%
- Insulina: 25%

Legend:

- Dieta VS Ados p = 0,659
- Dieta VS Insulina p = 0,004
- Ados VS Insulina p < 0,001

Al estudiar la remisión de la DM2 en función de la gravedad a largo plazo, observamos que prácticamente no existen diferencias entre los que son IOG y aquellos que precisan antidiabéticos orales. Hay un claro grupo de enfermos, que van a obtener unas tasas de remisión muy bajas y que van a ser aquellos que precisan insulina en el momento de la cirugía (tabla 51)

Tabla 52. Tasas de remisión de DM2 de acuerdo a la técnica quirúrgica.



En cuanto a la técnica quirúrgica, ocurre algo que no ocurría en el corto plazo. Aquí sí que existen diferencias entre los diferentes grupos, especialmente entre aquellos pacientes a los que se realiza el BPGYR corto cuando se compara con los que se realiza el BPGYR distal (tabla 52). Debemos recordar, como cuando hemos analizado las características preoperatorias entre los diferentes tipos de cirugía, aquellos a los que se realiza el BPGYR corto van a ser los que tienen un peor control de la DM2 y una duración mayor. No es más que una consecuencia de la indicación quirúrgica.

Con todo esto, no estamos diciendo que aquellos enfermos con mayor duración y mayor gravedad (y por tanto peor control glucémico), al obtener peores resultados, no deban someterse a cirugía metabólica. Ha quedado claramente demostrado, que todos los diabéticos se benefician de la cirugía de una u otra forma. Sabiendo que estos enfermos, obtienen peores tasas de remisión de DM2, quizá se debe evitar la progresión de la enfermedad y deba indicarse la cirugía antes de llegar a esta situación.

6.2.3.1.- Regresión logística:

A continuación realizamos el análisis multivariante con aquellas variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis univariante.

Confirma que los niveles de GPB, duración y gravedad de la DM2 son los predictores preoperatorios que tienen un efecto significativo en la remisión de la DM2 a largo plazo (tabla 53). El porcentaje global de acierto de una correcta clasificación en remisión/no remisión de la regresión logística es de 85,7% y el porcentaje de acierto de remisión es de 92,5%.

Tabla 53. Análisis multivariante de los factores predictores de remisión de DM2 a corto plazo.

FACTOR	<i>p</i>	RR	95% CI	wf
Duración DM2	0,038	3,1	1-9,6	3 (1)
GPB	0,040	8,7	1-75,8	9 (3)
Gravedad DM2	0,053	4,8	0,8-28,2	6 (2)

RR: riesgo relativo.

CI: intervalos de confianza

Wf: weighting factor.

Aunque la pérdida de peso (%PPTP) no es un parámetro preoperatorio, hemos visto anteriormente como sí está asociado con la remisión de la DM2 (tabla 47; $p = 0,024$). **Si introducimos el %PPTP en el análisis multivariante, llega a ser un factor predictor significativo (95% CI 1,3-133,9; $p = 0,024$).**

6.2.3.2.- Diseño score:

Para obtener un score que nos pueda predecir la probabilidad de remisión de DM2 tras el BPGYR a largo plazo, vamos a utilizar aquellas variables que obtenemos en el análisis multivariante y establecemos un "weighting factor" basado en el riesgo relativo asociado de forma individual para cada variable. Como el "wf" es múltiplo de 3, lo dividimos por este número para simplificar los resultados. De esta forma, damos un score para cada subgrupo de las variables que debemos multiplicar por el weighting factor (tabla 54).

Tabla 54. Score para predecir la remisión de la DM2.

Factor predictor			Score	Probabilidad de remisión DM2
Duración DM2 (años)	< 5	1 punto x 1= 1 PTO		GRUPOS 6 puntos (18 pacientes): 100% (18) 7 puntos (6 pacientes): 100 % (6) 8 puntos (2 pacientes): 100% (2) 9 puntos (6 pacientes): 83,3% (5) 10 puntos (2 pacientes): 100% (2)
	5-10	2 puntos x 1= 2 PTOS		
	>10	3 puntos x 1 = 3 PTOS		
GPB (mg/dL)	< 150	1 punto x 3= 3 PTOS		11 puntos (3 pacientes): 66% (2) 12 puntos (4 pacientes): 25% (1) 13 puntos (4 pacientes): 50% (2) 14 puntos (5 pacientes): 40% (2)
	150-249,9	2 puntos x 3 = 6 PTOS		
	≥ 250	3 puntos x 3 = 9 PTOS		
Gravedad	Dieta/Metf	1 punto x 2 = 2 PTOS		15 puntos (4 pacientes): 0% (0) 17 puntos (1 pacientes) 0% (0) 18 puntos (1 paciente): 0% (0)
	Sulfonilurea	2 puntos x 2 = 4 PTOS		
	Insulina	3 puntos x 2 = 6 PTOS		
Score		6-18 PUNTOS		

Para obtener el score final, multiplicamos cada valor de los subgrupos por el "weighting factor" que hemos obtenido tras realizar el análisis multivariante y equipararlo al riesgo relativo.

Si realizamos una discriminación en el análisis del score vamos a obtener 3 grupos de pacientes en función del riesgo de remisión de DM2 (figura 27):

- **Alto riesgo:** 34 pacientes (60,7%) con un score ≤ 10 y una probabilidad de remisión de DM2 de 97%.
- **Riesgo intermedio:** 16 pacientes (28,6%) con un score = 11-14 y una probabilidad de remisión de DM2 de 43,7%.
- **Bajo riesgo:** 6 pacientes (10,7%) con un score ≥ 15 y una probabilidad de remisión de DM2 de 0%.

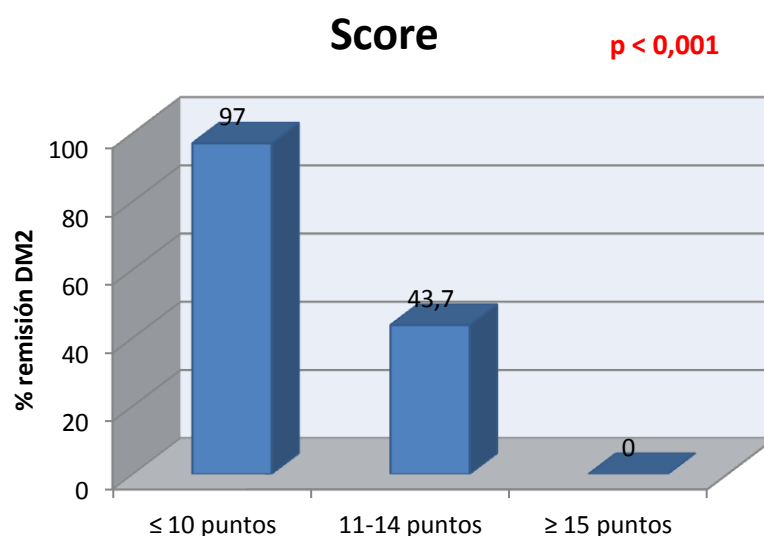


Figura 27.- Probabilidad de remisión de DM2 a largo plazo de acuerdo al score.

6.2.4.- Hipoglucemias

Tabla 55.- Análisis univariante de los factores preoperatorios en pacientes con/sin hipoglucemia tras el BPGYR.

HIPOGLUCEMIA					
			SI	NO	VALOR P
TOTAL PACIENTES		109	6 (5,5%)	103 (94,5%)	
EDAD (años)		109	49,7+/-10,5	49,2+/-7,7	p = 0,558
SEXO	mujer	81	2 (2,5%)	79 (97,5%)	p = 0,018
	hombre	28	4 (14,3%)	24 (85,7%)	
HIPERTENSION	SI	82	4 (4,9%)	78 (95,1%)	p = 0,617
	NO	27	2 (7,4%)	25 (92,6%)	
DISLIPEMIA	SI	56	2 (3,6%)	54 (96,4%)	p = 0,363
	NO	53	4 (7,5%)	49 (92,5%)	
IMC (kg/m ²)		109	47,8+/-6,0	47,6+/-5,2	p = 0,989
CIRCUNFERENCIA CINTURA		109	148,9+/-25,8	132,2+/-13,4	p = 0,117
INDICE CINTURA/CADERA		109	0,94+/-0,10	0,92+/-0,10	p = 0,581
%PTPS		109	27,5+/-10,4	30,4+/-9,6	p = 0,554
HISTORIA FAMILIAR	SI	53	1 (1,9%)	52 (98,1%)	p = 0,107
	NO	56	5 (8,9%)	81 (91,1%)	
EDAD DE COMIENZO (años)		109	48,5+/-6,2	44,1+/-7,9	p = 0,126
GPB (mg/dL)		109	127,8+/-17,8	169,3+/-53,3	p = 0,033
HBA1C (%)		109	6,1+/-0,4	7,4+/-1,8	p = 0,029
INSULINA (μU/mL)		109	12,6+/-7,9	15,0+/-8,4	p = 0,597
PEPTIDO C (ng/mL)		109	3,9+/-1,8	4,2+/-1,7	p = 0,615
TECNICA QUIRÚRGICA	Corto	36	1 (2,7%)	35 (97,2%)	p = 0,077
	Largo	54	2 (3,7%)	52 (96,3%)	
	Distal	19	3 (15,8%)	16 (84,2 %)	
DURACIÓN (años)	≤ 5	58	6 (10,4%)	52 (89,6%)	p = 0,034
	6-10	13	0 (-)	33 (100%)	
	≥ 10	18	0 (-)	18 (100%)	
GRAVEDAD (tratamiento)	Dieta	20	2 (10%)	18 (90%)	p = 0,305
	ADOs	63	4 (6,3%)	59 (83,7%)	
	Insulina	26	0 (-)	26 (100%)	

Los enfermos sometidos a BPGYR y que consiguen la remisión de la DM2, van a presentar, un pequeño porcentaje de los mismos, una complicación metabólica que hasta ahora no ha tenido prácticamente importancia. Estamos hablando de aquellos enfermos que van a tener cuadros de hipoglucemia durante el postoperatorio. Recordemos que solamente 6 pacientes han tenido episodios de hipoglucemia (solamente 1 de ellos requirió tratamiento médico) y todos ellos fueron autolimitados o controlados con la dieta. Recordemos también, que todos ellos comienzan a aparecer a partir de los 2 años de la cirugía. Al realizar un análisis univariante (tabla 55), podemos observar que los pacientes con cuadros de hipoglucemia en el postoperatorio fueron significativamente mayores en varones, en aquellos enfermos con niveles más bajos de GPB y HbA1c preoperatorios y con una duración de la enfermedad menor de 5 años (ningún enfermo con una duración > 5 años de DM2 presentó cuadros de hipoglucemia postoperatorias).

Cabe destacar cómo los enfermos que precisan insulina previo a la cirugía no van a tener episodios de hipoglucemia siendo mayores en los enfermos que controlaban la DM2 con dietoterapia (0% vs 10% respectivamente). También, debemos comentar la diferencia de esta complicación entre los enfermos sometidos a BPGYR corto frente al distal con unas tasas de 2,7% y 15,8% respectivamente.

Por último, parece lógico pensar que esta complicación pudiera estar relacionada con la excesiva pérdida de peso que conlleva la técnica quirúrgica. Pero observamos que no es así, ya que, ocurre más en aquellos enfermos con menor %PPTP.

6.2.5.- Recidiva:

Tabla 56.- Análisis univariante de los factores preoperatorios en pacientes con/sin recidiva tras el BPGYR.

RECIDIVA					
			SI	NO	VALOR P
TOTAL PACIENTES		96	14 (14,6%)	82 (85,4%)	
EDAD (años)		96	51,7+/-5,6	48,3+/-8,3	p = 0,182
SEXO	mujeres	70	9 (12,9%)	61 (87,1%)	p = 0,432
	hombres	26	5 (19,2%)	21 (80,8%)	
HIPERTENSION	SI	72	14 (19,4%)	58 (80,6%)	p = 0,019
	NO	24	0 (0%)	24 (100%)	
DISLIPEMIA	SI	45	9 (20%)	36 (80%)	p = 0,158
	NO	51	5 (9,8%)	46 (90,2%)	
IMC (kg/m²)		96	45,6+/-5,4	48,3+/-5,2	p = 0,097
CIRCUNFERENCIA CINTURA		96	135,2+/-11,8	133,5+/-15,6	p = 0,418
INDICE CINTURA/CADERA		96	0,96+/-0,09	0,92+/-0,10	p = 0,118
%PEIMC		96	55,9+/-23,2	65,3+/-21,1	p = 0,174
	%PTPS		26,1+/-8,2	31,3+/-9,9	p = 0,041
HISTORIA FAMILIAR	SI	44	6 (13,6%)	38 (86,4%)	p = 0,809
	NO	52	8 (15,4%)	44 (84,6%)	
EDAD COMIENZO (años)		96	44,0+/-5,3	44,1+/-8,7	p = 0,662
GPB (mg/dL)		96	192,4+/-48,4	152,3+/-43,3	p < 0,001
HBA1C (%)		96	8,5+/-1,8	6,9+/-1,5	p = 0,001
TECNICA QUIRÚRGICA	Corto	31	7 (22,6%)	24 (77,4%)	p = 0,100
	Largo	48	6 (12,5%)	42 (87,5%)	
	Distal	17	1 (5,9%)	16 (94,1%)	
DURACIÓN (años)	≤ 5	57	3 (5,3%)	54 (94,7%)	p < 0,001
	6-10	28	5 (17,9%)	23 (82,1%)	
	≥ 10	11	6 (54,5%)	5 (45,5%)	
GRAVEDAD (tratamiento)	Dieta	20	1 (5%)	19 (95%)	p = 0,004
	ADOs	58	6 (10,3%)	52 (89,7%)	
	Insulina	18	7 (38,9%)	11 (61,1%)	

La evaluación de la remisión de la DM2 a largo plazo, nos ha permitido estudiar, como hay un pequeño grupo de pacientes, que a pesar de haber remitido su DM2, con

el paso de los meses vuelven a precisar medicación para controlar el perfil glucémico. A estos enfermos, los consideramos pacientes que han recidivado a pesar de la cirugía, y creemos que es muy importante su estudio. De todos los enfermos que lograron curarse en algún momento ($n = 96$), 14 de ellos (14,6%), van a volver a tener DM2 a pesar de la cirugía. Todos ellos recidivan a partir de los 2 años del BPGYR (debemos recordar, que como en nuestro grupo vamos perdiendo pacientes a lo largo del seguimiento, es muy probable que el número de recidivas sea mayor).

Cuando realizamos el análisis univariante y comparamos aquellos enfermos que recidivan con los que no recidivan, (tabla 56), concluimos que van a tener mayor porcentaje de recidiva aquellos enfermos que son HTA en el preoperatorio, aquellos enfermos que tienen mayor nivel de GPB y HbA1c, y aquellos enfermos con mayor duración de la enfermedad o que precisen insulina para controlarla. En cierto modo, son resultados complementarios con los obtenidos en los enfermos que no remiten su DM2. Además, también van a tener mayores tasas de recidiva los que menos %PTPS vayan a obtener tras la cirugía.

El análisis multivariante confirma que la duración de la DM2 y la presencia de HTA son los únicos factores predictores que tienen un efecto significativo en la recidiva de la DM2 tras el BPGYR.

6.2.6.- Validación de sistema DiaRem Score:

Recientemente, han sido publicados en la literatura, diferentes modelos que intentan predecir la remisión de la DM2 tras la realización del BPGYR pero no son utilizados en la práctica clínica. El DiaRem Score (tabla 57), parece ser el que más se aproxima a la realidad, el más fácil de utilizar y el que menos tasa de error comete (159).

A continuación, intentamos validar el score con nuestro grupo de pacientes a corto y largo plazo. A corto plazo, obtenemos unos resultados que no se ajustan con los resultados obtenidos por ellos. Sin embargo, a largo plazo obtenemos unos resultados similares al grupo de Still et al (tabla 59) (163). Además, adicionalmente, proponemos que aquellos pacientes con una puntuación ≤ 7 , van a tener una probabilidad entorno al 100% de remisión de DM2, por lo que, podría ser el "umbral" a la hora de la toma de decisiones. Aquellos que tienen una puntuación entre 8-13, la probabilidad desciende a menos del 50%; y los enfermos con una puntuación ≥ 13 van a tener una probabilidad de remisión de DM2 entorno al 15%. Los resultados obtenidos con el DiaRem Score en nuestro grupo son equiparables a los datos obtenidos con nuestro sistema score, por lo que, creemos podría ser utilizado para predecir la probabilidad de remisión de DM2.

Tabla 57.- DiaRem Score: probabilidad de remisión de DM2 tras BPGYR.

Factor predictor			Score	Probabilidad de remisión DM2
Edad (años)	< 40	0 puntos		GRUPOS 0-2 puntos: 88%-99% 3-7 puntos: 64%-88% 8-12 puntos: 23%-49% 13-17 puntos: 11-33% 18-22 puntos: 2-16%
	40-49	1 punto		
	50-59	2 puntos		
	> 60	3 puntos		
HbA1c (%)	< 6,5	0 puntos		
	6,5-6,9	2 puntos		
	7,0-8,9	4 puntos		
	> 9	6 puntos		
Trat. ADOs	NO sulfonilureas ni ISA.	0 puntos		
	SI sulfonilurea y ISA	3 puntos		
Trat. Insulina	NO insulina	0 puntos		
	SI insulina	10 puntos		
DiaRem Score		0-22 puntos		

Tabla 58.- DiaRem Score: comprobación con nuestro grupo al año y 5 años del BPGYR.

GRUPOS	N (PACIENTES)	Remisión DM2: 1 AÑO	N	Remisión DM2: 5 AÑO
0-2 puntos	31	30 (96,8%)	14	14 (100%)
3-7 puntos	39	39 (100%)	22	19 (86,4%)
8-12 puntos	14	10 (71,4%)	8	4 (50%)
13-17 puntos	15	11 (73,3%)	6	1 (16,7%)
18-22 puntos	10	6 (60%)	6	1 (16,7%)

A continuación, mostramos los resultados obtenidos con nuestro Score para predecir la remisión de DM2 al año de la cirugía (tabla 59), y observamos unos resultados similares a los obtenidos con el DiaRem score. Con nuestro score creemos que resulta más fácil de utilizar y predice mejor los pacientes que no van a conseguir la remisión de la DM2 tras el BPGYR.

Tabla 59.- Score: tasas de remisión de DM2 al año, obtenidas con nuestro Score.

Factor predictor			Score	Probabilidad de remisión DM2
Duración	< 5	1 punto		GRUPOS 2 puntos (41 pacientes): 100% (41) 3 puntos (25 pacientes): 96 % (24) 4 puntos (25 pacientes): 84% (21) 5 puntos (13 pacientes): 53,8% (7) 6 puntos (5 pacientes): 40% (2)
DM2	5-10	2 puntos		
(años)	>10	3 puntos		
GPB	< 150	1 punto		
(mg/dL)	150-249,9	2 puntos		
	≥ 250	3 puntos		
Score		2-6 puntos		

Al comparar las tasas de remisión obtenidas entre el DiaRem Score y el creado por nosotros (tabla 60) a los 5 años del BPGYR obtenemos unos resultados similares. Como ocurre anteriormente, creemos que nuestro score es más fácil de utilizar y discrimina mejor aquellos enfermos que no van a curarse de la DM2 tras la cirugía.

Tabla 60.- Score: tasas de remisión de DM2 a los 5 años, obtenidas con nuestro Score.

Factor predictor			Score	Probabilidad de remisión DM2
Duración	< 5	1 PTO		GRUPOS 6 puntos (18 pacientes): 100% (18) 7 puntos (6 pacientes): 100 % (6) 8 puntos (2 pacientes): 100% (2) 9 puntos (6 pacientes): 83,3% (5) 10 puntos (2 pacientes): 100% (2)
DM2	5-10	2 PTOS		
(años)	>10	3 PTOS		
GPB	< 150	3 PTOS		11 puntos (3 pacientes): 66% (2) 12 puntos (4 pacientes): 25% (1) 13 puntos (4 pacientes): 50% (2) 14 puntos (5 pacientes): 40% (2)
(mg/dL)	150-249,9	6 PTOS		
	≥ 250	9 PTOS		
Gravedad	Dieta/Metf	2 PTOS		15 puntos (4 pacientes): 0% (0) 17 puntos (1 pacientes): 0% (0) 18 puntos (1 paciente): 0% (0)
	Sulfonilurea	4 PTOS		
	Insulina	6 PTOS		
Score		6-18 PUNTOS		

7. DISCUSIÓN

7.1. Remisión de la DM2 tras el BPGYR.

7.2. Medicación y marcadores bioquímicos.

7.3. Insulina, péptido C y cortisol.

7.4. Factores predictores de remisión de DM2 a corto plazo (1 año).

7.5. Factores predictores de remisión de DM2 a largo plazo (5 años).

7.6. Hipoglucemia.

7.7. Recidiva.

7.8. Scores y validación DiaRem Score.

7.9. Limitaciones de nuestro estudio.

La obesidad constituye una enfermedad crónica de tratamiento médico difícil y con secuelas graves para el paciente si no se controla en sus fases iniciales. Constituye un factor de riesgo importante para desarrollar DM2, la cual ha aumentado rápidamente en las últimas décadas tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Representa una pandemia en expansión que contribuye notablemente al aumento de la morbi-mortalidad en todo el mundo. Por todo ello, ha surgido un nuevo término denominado "diabesity", introducido por Shafrir en 1992, para definir una única enfermedad. . La pérdida de peso intencionada a través de dieta y ejercicio, está asociada con una disminución de las complicaciones y reducción de la mortalidad, no obstante, el mantenimiento del peso a largo plazo en aquellos individuos con DM2 es un objetivo difícil de alcanzar, más aún que en aquellos individuos obesos sin DM2. En los pacientes diabéticos con obesidad mórbida, la cirugía bariátrica se ha convertido en los últimos años, en la opción preferida y representa la terapia más efectiva, ya que logra tanto la pérdida de peso a largo plazo como la resolución de la mayoría de las comorbilidades asociadas a la obesidad, entre ellas la DM2, normalizando frecuentemente los niveles de glucosa sin necesidad del uso de antidiabéticos tras la intervención. Este tipo de cirugía gastrointestinal para el tratamiento de la diabetes es denominada en la actualidad como "cirugía metabólica" y la International Diabetes Federation ha acordado recientemente, que la cirugía de la DM2 es eficaz, más barata que el tratamiento médico y se debe considerar como una opción de tratamiento alternativo eficaz en los algoritmos de tratamiento escalonado de la DM2.

En nuestro estudio el porcentaje de DM2 sobre el total de obesos operados es del 25,9%, similar al metaanálisis sobre cirugía bariátrica publicado en el año 2009, que habla del 22,3% (96).

Como podemos apreciar existe mayor prevalencia de obesidad en el sexo femenino con un 74,3% entre nuestros pacientes, lo cual es similar a otros estudios que hablan del 75-80% (96, 155). Por otro lado, la edad media de nuestros pacientes (49,3 años) es algo más elevada que el metaanálisis publicado por Buchwald en el que se recoge una edad de 40,2 años (96). En otros estudios similares al nuestro, la edad de los pacientes suele ser menor (entorno a los 40-45 años).

En cuanto al **IMC previo** a la intervención quirúrgica no existen diferencias respecto a otros estudios, 47,5 kg/m² frente a 47,9 kg/m² (96, 155,163), aunque cada

vez se publican más estudios en los cuales, se operan enfermos con menos IMC (161,162).

La **tasa de complicaciones postquirúrgicas** en pacientes con DM2 es de 33% (sistémicas 9,2%; quirúrgicas 26,6%, siendo más de la mitad la IHQ). Son unos resultados similares al estudios de Schauer (83) que es del 38,5%. Destaca la infección de la herida quirúrgica (14,7%) aunque se encuentra dentro de lo que son límites aceptados, ya que se dice que puede superar el 16%. No obstante, estos resultados se relacionan con el inicio de la cirugía bariátrica en nuestro servicio y la realización de la técnica por vía abierta. Si observamos las complicaciones en los últimos 5 años, tenemos un gran descenso en las mismas (sistémicas 4,4%; quirúrgicas 15,6%, de las cuales, la IHQ supone un 4,4%, dehiscencia anastomosis 2,2% y hemorragia un 6,7%). Los estándares de calidad propuestos en el año 2013 recomiendan que la morbilidad de la cirugía sea < 7% (75). Existe un 2,7% de dehiscencia de anastomosis, precisando una de ellas cirugía urgente. Estamos por encima de lo admitido, ya que en otras publicaciones se reconoce alrededor del 1% pero hay que tener en cuenta que nuestra serie son todos los pacientes DM2 que tienen mayor riesgo de complicaciones postquirúrgicas y cuando lo comparamos con estudios solamente con pacientes DM2 no existen diferencias (83). Por el contrario no hubo ninguna muerte postoperatoria. En el metaanálisis publicado en 2009 por Buchwald H et al. (96) se reconoce 0,5% de mortalidad tras bypass. El bypass gástrico presenta una incidencia global de muerte perioperatoria inferior al 1% siendo el tromboembolismo pulmonar y la sepsis por dehiscencia de sutura las causas más frecuentes. En nuestra serie no se ha dado ningún caso de tromboembolismo pulmonar.

La pérdida de peso es el objetivo final de este tipo de cirugía y es la principal causa de la mejoría de las comorbilidades en el postoperatorio, entre ellas, la sensibilidad a la insulina. Se ha demostrado que una reducción de peso de al menos el 30% proporciona una mejora significativa o incluso la remisión de la DM2 (174). El mecanismo por el que se produce es el descenso de mediadores inflamatorios que se encuentran crónicamente elevados en los pacientes obesos. Existen varias publicaciones en las que se hace referencia al porcentaje de pérdida de sobrepeso, y en conjunto, se puede decir que el bypass gástrico consigue una pérdida de sobrepeso entre el 60-70% a largo plazo (5 años). El análisis estadístico de nuestra población confirma la relación obesidad-diabetes al mostrar, por una parte, que los pacientes con

mayor obesidad obtienen mejoras mayores en su metabolismo glucídico y, por otra parte, la circunstancia señalada por otros autores de que los pacientes diabéticos tienden a una menor pérdida ponderal (96,105). Una explicación plausible para la resistencia de los pacientes diabéticos a la aparente pérdida de peso puede deberse a las inherentes e inexplicables diferencias metabólicas entre pacientes diabéticos y no diabéticos.

En nuestro estudio la pérdida de peso tras BPGYR al año, 3 años y 5 años fue de 63,1%, 57,6% y 50,2% respectivamente. El metaanálisis publicado por Butchwald et al (96) muestra una PSP a los 2 años en pacientes con DM2 de 67,1% y el PSP > 2 años fue de 64,7% existiendo discretas diferencias con respecto a nuestro estudio. Esto puede deberse al pequeño tamaño de nuestra muestra en el seguimiento a largo plazo. El estudio de Schauer (83) muestra un PSP a los 2, 3 y 4 años de 67%, 59% y 52% similares a nuestro estudio. Otro estudio similar al nuestro publicado por Lee W et al (162) obtiene un %IMCP del 30% al año de la cirugía, que es similar al obtenido por nosotros, que es del 32%. Estos resultados nos muestran que los pacientes diabéticos presentan una menor pérdida de peso con respecto a los no diabéticos y además, son más propensos a una reganancia de peso.

Otro apartado importante en el seguimiento de los pacientes con DM2 sometidos a cirugía bariátrica es el estudio **evolutivo de las comorbilidades** que presentan asociadas a la DM2. En nuestra serie los resultados de curación a los 2 años de seguimiento son: 77,3% en HTA, 90% en dislipemia y 77,3% en SAHOS. En el metaanálisis publicado por Buchwald H et al en el año 2004 (66) reconocen un porcentaje de resolución de HTA de 61,7%, de dislipemia de 96,6% y de SAHOS de 85,7% de los pacientes similar a los resultados obtenidos por nosotros. Además, la literatura recomienda que a los 2 años de la cirugía debe haber una resolución de HTA, dislipemia y SAHOS del 70%, 70% y al menos el 25% respectivamente (75).

7.1.- Remisión de la DM2 tras el BPGYR:

Existe una amplia bibliografía que señala resultados de remisión de DM2 con cirugía de BPGYR en torno al 80% a corto plazo (al año de la cirugía) frente al 78% obtenido en nuestro estudio. Pories et al y Shauer et al, presentan unas tasas de remisión de DM2 en pacientes obesos mórbidos tras el BPGYR del 88% (78,83). El ya referido metaanálisis publicado por Butchwald et al en 2009 (96) demuestra una remisión de la

diabetes a los 2 años de 81,6% tras el BPGYR frente al 75,8% obtenido por nosotros, mismo resultado que el obtenido por Mingrone (98). Sin embargo, los criterios que se han utilizado en distintos estudios son heterogéneos lo que dificulta su comparación. A pesar de que la ADA definiera los conceptos de remisión parcial, completa, prolongada y mejoría en el año 2009, hay pocos estudios que arrojen resultados fiables. Así lo demuestra el metaanálisis publicado por Wang et al que recoge 15 estudios publicados desde el año 2009 (a partir de los criterios de la ADA) y la remisión de la DM2 fue definida de diferentes formas (HbA1c <5,7%; <6,5% o <7%) (155). Al tener en cuenta los nuevos criterios propuestos por la ADA, las tasas de remisión van a descender levemente. Los resultados obtenidos en nuestro estudio en cuanto a la remisión de la DM2 son similares a los estudios recientemente publicados. Así por ejemplo, Lee et al (162) reporta una remisión de 76,2% al año, Dixon et al de 69,5% (161), Still et al 63% (163) frente al 78% que aporta nuestro estudio. A largo plazo, existen pocos datos al respecto y las tasas de remisión descritas van desde 44-88% a los 5 años de la cirugía (163,166,175-7) frente a los 62,5% obtenido por nosotros. Un posible explicación para esta discrepancia de resultados puede ser la pérdida de pacientes durante el seguimiento, que tiene un gran impacto en los resultados (177). En definitiva, nuestros resultados son consistentes con respecto a lo publicado por otros grupos.

La remisión de la DM2 conlleva un descenso en la mortalidad asociada a la enfermedad. La cirugía bariátrica puede reducirla hasta en un 30-40%, y lo que es más importante, se atribuye principalmente a la reducción de la mortalidad relacionada con la diabetes. Estos datos constituyen un buen argumento para indicar la cirugía metabólica en pacientes obesos mórbidos con DM2 no controlada, tan pronto como sea posible (112,114).

7.2.- Medicación y marcadores bioquímicos:

Debido a que la DM2 en su fase inicial es una enfermedad asintomática debemos usar otros factores que no sean el control de los síntomas para evaluar la remisión de la DM2. Los criterios propuestos por la ADA se basan en la normalización de los niveles de GPB y HbA1c junto con el cese de la **medicación antidiabética**. Nuestra casuística demuestra que al año de la intervención quirúrgica el 92,1% de los pacientes con ADOs ya no necesitan medicación y 69,2% de los pacientes con insulina

ya no precisan ningún tipo de antidiabético. El estudio de Schauer (83) obtiene una reducción del 80% para los pacientes que tomaban ADOs y 79% para los pacientes con insulina. Sugerman et al (82) muestra al cabo de un año una reducción de la medicación en pacientes DM2 tras cirugía bariátrica del 72%. En nuestro estudio la proporción de pacientes que necesitaban ADOS en el postoperatorio a 1 año fue del 11% frente al 78% en el preoperatorio y de insulina del 1,8% al 23,8% en el preoperatorio. En los estudios de Parik et al (178) y Tom et al (179) se citan una reducción de la necesidad de ADOs de 87% a 22% y de 73,5% a 23,5% al año respectivamente y una reducción de insulina de 28% a 7% y de 26,5% a 8,2% al año respectivamente. Nuestros resultados muestran una mayor reducción al año de la medicación antidiabética.

Los cambios producidos en la **GPB y HbA1c** en el postoperatorio con respecto al preoperatorio varían mucho en los diferentes estudios publicados en base a la inclusión o no de pacientes pre-diabéticos. El metaanálisis publicado por Buchwald H et al (96) refleja que tras el BPGYR los niveles de GPB y HbA1c desciende 3,86 mmol/L y 2,24% respectivamente y en nuestro estudio los niveles postoperatorios a los 2 años descienden 3,84 mmol/L y 2,2% respectivamente. Los resultados en nuestra serie son similares a lo publicado en otros estudios.

7.3.- Insulina, péptido C y cortisol.

Como ya hemos visto, la rápida remisión de la diabetes después del BPGYR, sugiere que el control de la diabetes después de intervenciones de bypass gastrointestinal es una consecuencia directa de los cambios en la anatomía gastrointestinal y no solo el resultado de la pérdida de peso y la disminución de la ingesta calórica. Por tanto, estos resultados apoyan que el tracto gastrointestinal juega un papel importante en la homeostasia energética y existe evidencia de que las hormonas gastrointestinales están implicadas en la regulación de la homeostasia de los carbohidratos. Por un lado, la rápida llegada de nutrientes al intestino distal estimularía la secreción de hormonas "incretinas" (GLP-1) y PYY por las células L del íleon distal, que a su vez aumentaría la secreción de insulina y por otro lado, la eliminación de la exposición de la comida a la acción hormonal del antro gástrico, duodeno y yeyuno proximal, disminuye la secreción de alguna "señal desconocida" que inducen resistencia a la insulina y la DM2. Esta demostración sugiere que la exclusión duodenal previene la secreción de algún factor

“anti-incretina” (con acción contraria a las incretinas) que estaría aumentando en ésta. Después del BPGYR existe una rápida mejoría en la sensibilidad a la insulina, cuando la pérdida de peso todavía no es efectiva, que se manifiesta por el descenso en los niveles de insulina, en los niveles de péptido-C, en los niveles de glucosa, indicando un mejor control glucémico con menos producción de insulina (180). En nuestro estudio, también se observa un descenso progresivo de los niveles de insulina y de péptido-C tras el BPGYR. Esto demuestra que una menor cantidad de insulina produce un efecto mayor después del bypass gastrointestinal.

7.4.- Factores predictores de remisión de DM2 a corto plazo (1 año):

En este estudio, demostramos que la cirugía bariátrica, y en concreto el BPGYR, es un excepcional tratamiento para pacientes obesos mórbidos y DM2 consiguiendo unas tasas de remisión completa y parcial de la DM2 de 78% y 10,1% respectivamente al año de la cirugía, resultados similares a otros estudios (157,161-163,179). La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha muestran unos resultados a corto plazo, entre los 12-14 meses después de la cirugía. Cada uno de ellos publica unos factores predictores diferentes que son recogidos y analizados por el meta-análisis de Wang GF et al (155-157,161-163,175,179). Nuestro estudio añade unos resultados adicionales para ayudar en la identificación de potenciales factores predictores de remisión de DM2. En nuestro análisis encontramos como la dislipemia, la larga duración de DM2, la necesidad de insulina y el pobre control glucémico son factores negativos en la remisión de la DM2. A diferencia de otros estudios, no observamos una asociación estadística ni en la edad ni en el IMC preoperatorios.

Edad:

Diversos estudios muestran como la edad es un importante factor predictor en la remisión de DM2 tras la cirugía. Los resultados publicados por Wang GF et al (155) en el meta-análisis confirma que existe una asociación significativa entre la edad y la probabilidad de remisión de DM2, incluso cuando estratifica el análisis por raza. De tal forma, que los pacientes más jóvenes tendrán mayores tasas de remisión de DM2. En nuestro estudio no detectamos una asociación significativa aunque sí que existe una mayor tasa de remisión de DM2 en pacientes más jóvenes. La edad avanzada podría

reflejar un mayor deterioro pancreático y una mayor disfunción en las células β , lo cual, podría ser evaluado por los niveles de péptido C. Además, el riesgo quirúrgico es mayor, la pérdida de peso menor y los beneficios están atenuados con la edad, especialmente, si la DM2 es de larga duración (161).

Sexo:

En nuestro estudio, no observamos diferencias en cuanto a la remisión de la DM2 cuando dividimos a los pacientes por sexo. Lo mismo ocurre en los diferentes estudios publicados hasta la fecha (155).

Dislipemia:

Nuestros resultados muestran una asociación negativa significativa entre la dislipemia y las tasas de remisión de DM2, de tal forma, que aquellos pacientes con dislipemia en el preoperatorio van a tener una probabilidad menor de remisión de DM2. Hayes et al (160) incluye como factor independiente en la remisión de la DM2 el no tener hipertensión arterial en el preoperatorio. Creemos que tanto la HTA o la dislipemia, lo que manifiestan es el hecho de que estos enfermos presentan un síndrome metabólico que va a influir en los resultados finales de la cirugía metabólica de forma negativa.

IMC:

El meta-análisis (155) demuestra que no existe una asociación significativa entre el IMC y la remisión de la DM2. Sin embargo, cuando realizan el análisis estratificado por raza, observan que si que existe una asociación significativa con los enfermos asiáticos y no así, con los enfermos occidentales. Por consiguiente, los pacientes asiáticos DM2, cuanto mayor IMC tengan mayor probabilidad de remisión de DM2 obtendrán. Nuestro estudio, cuyos enfermos son occidentales, coinciden con Wang et al y no observamos una asociación significativa entre el IMC y la remisión de la DM2, aunque los enfermos con mayor IMC tendrán mayor tasas de remisión. Creemos que nuestro resultado es una consecuencia directa de la indicación quirúrgica.

Un incremento en el IMC está íntimamente relacionado con un aumento en la resistencia a la insulina y el principal mecanismo de remisión de DM2 tras la cirugía bariátrica es una mejoría en la resistencia a la insulina. No obstante, dado que los bajos niveles de IMC son un factor negativo de remisión de DM2, debemos tener una

gran precaución a la hora de extrapolar los beneficios de la cirugía metabólica a pacientes diabéticos con bajos IMC y nos proporciona una explicación para entender las bajas tasas de remisión de DM2 (16-33%) obtenidas cuando la cirugía metabólica se ha realizado en pacientes diabéticos no obesos (166,167,185). Además, un estudio coreano (182) analizó el efecto de la gastrectomía por neoplasia en pacientes diabéticos y encontró que la remisión de la DM2 estaba relacionada tanto con los % más altos de IMC y con la mayor pérdida de peso postoperatoria. Ni el tipo de gastrectomía ni el tipo de reconstrucción influyó en los resultados. Este hallazgo pone de manifiesto la importancia del IMC para la selección de los pacientes para la cirugía metabólica.

GPB:

Wang et al (155) muestra una asociación significativa entre los niveles de glucosa y las tasas de remisión de DM2, pero únicamente en enfermos no asiáticos. De tal forma, que los pacientes occidentales con niveles elevados de GPB tendrán una menor tasa de remisión de DM2. Nuestro estudio confirma este hallazgo. Nosotros dividimos los pacientes en tres grupos dependiendo del nivel de glucosa (<150mg/dL; 150-249,9 mg/dL y ≥ 250 mg/dL) y los comparamos entre ellos, observando cómo el punto de corte se encuentra en 150mg/dL, de tal forma, que aquellos con niveles menores a 150 mg/dL preoperatorios obtendrán una tasa de remisión cercanas al 100% ($p < 0,001$).

HbA1c:

Como ocurre anteriormente con los niveles de GPB, Wang et al (155) indica que existe una asociación significativa entre los niveles de HbA1c y la tasa de remisión de DM2, independientemente de la raza. Nosotros obtenemos unos resultados similares, de tal forma, que los pacientes con niveles más altos de HbA1c preoperatorias obtendrán peores tasas de remisión. Además, como ocurrió con los niveles de GPB, cuando dividimos a los pacientes en 3 grupos y los comparamos entre ellos observamos que únicamente existen diferencias significativas entre los pacientes con HbA1c <7% y aquellos que tienen una HbA1c >7% ($p < 0,001$), lo cual, serviría como punto de corte.

El IMC fue seleccionado como un criterio para indicar qué pacientes debían someterse a cirugía bariátrica debido a su asociación con la mortalidad. Sin embargo, el riesgo de DM2 está altamente asociado con los niveles de HbA1c y no con el IMC. El nivel elevado de HbA1c preoperatorio es considerado un marcador de DM2 mal controlada. Por lo tanto, la indicación de la cirugía metabólica debería ser la DM2 incontrolada, la cual es representada por altos niveles de HbA1c. Es una práctica común entre los diferentes equipos médicos, excluir a los pacientes del tratamiento quirúrgico o posponer la intervención como consecuencia de un elevado nivel de HbA1c.

Niveles de péptido-C:

Wang et al (155) muestra en el meta-análisis que existe una asociación entre los niveles de péptido C y la tasa de remisión de la DM2 en pacientes asiáticos, de tal forma, que los pacientes con niveles más altos de péptido C tendrán una mayor tasa de remisión de DM2. En nuestro estudio no observamos una asociación significativa con los niveles de péptido C. Creemos que tenemos un tamaño muestral demasiado pequeño, ya que únicamente estudiamos a 36 pacientes, aunque sí que observamos como los que tienen niveles < 3 preoperatorios obtienen una remisión mucho menor (66,7%) frente a los que tienen unos niveles > 6 (100%).

Sabemos que, una menor disfunción de las células β en el momento de la cirugía podría maximizar el resultado de la misma como consecuencia de una mayor secreción de insulina por las células. Por lo tanto, el estudio preoperatorio de la capacidad de las células β para producir insulina podría mostrarnos el grado, estado y severidad de la DM2 y así predecir la probabilidad de remisión tras la cirugía. Los niveles de péptido C han sido comúnmente aceptados como un método para medir la función de las células β y su capacidad para secretar insulina, lo cual, es frecuentemente utilizado para estimar la severidad de la enfermedad. Una disminución en los niveles de péptido C reducirá la probabilidad de remisión de DM2 (97,98). Los niveles de péptido C en los pacientes DM2, se encuentran por encima de lo normal, como consecuencia de un incremento en la producción de insulina. Sin embargo, en el último estadio de la DM2, las células β presentan una gran disfunción y los niveles de péptido C van a ser bajos. El péptido C debería estar incluido en la evaluación del tratamiento quirúrgico de la DM2 (181), sin embargo, no existen datos disponibles que analicen esta asociación en pacientes no asiáticos.

Técnica quirúrgica:

Los diferentes tipos de cirugía bariátrica provocan una importante pérdida de peso y remisión de DM2, aunque varían de un procedimiento a otro. Buchwald et al (96) demuestra diferencias en la remisión de la DM2 en función de la técnica empleada (restrictiva vs malabsortiva). En su estudio recogen una remisión de la DM2 de 95,1% en DBP, 80,3% en BPGYR, 79,7% en gastroplastia. Mientras la remisión de la DM2 ocurre semanas o meses después de la cirugía restrictiva, en relación con la pérdida de peso provocada, las técnicas malabsortivas y mixtas causan una completa remisión de la DM2 días o semanas después de la intervención, mucho antes de que se haya producido una pérdida de peso considerable explicada por la alteración en el eje enteroinsular tras el bypass intestinal. Por ello, en nuestro estudio únicamente seleccionamos pacientes con BPGYR (corto, largo y distal en función del IMC). A corto plazo, no hemos encontrado diferencias entre las diferentes calibraciones intestinales del BPGYR y la remisión de la DM2, aunque sí que observamos una tendencia a obtener mejores tasas de remisión aquellos enfermos sometidos a bypass gástrico distal. Esto podría explicarse por la teoría del "intestino posterior" ya que en el BPGYR distal el alimento contacta primero con la mucosa del íleon terminal aumentando los niveles de incretinas, pero pensamos que, de acuerdo con la distribución de nuestra población de diabéticos y las indicaciones quirúrgicas que utilizamos, los obesos a los que se realiza el BPGYR distal, son aquellos enfermos que tienen un menor tiempo de duración y menor gravedad de su diabetes.

No existen prácticamente estudios disponibles que analicen el efecto de la calibración del BPGYR en las tasas de remisión de DM2. Chikunguwo et al (156) indica que la remisión de DM2 inicial es mayor en los pacientes a los que se realiza BPGYR largo frente a los del corto, aunque a largo plazo concluye que, la calibración del intestino no afecta en las tasas de remisión. Remite tasas de remisión de 94,9% y 83,7% tras el BPGYR corto y largo respectivamente frente al 89% y 86% que obtenemos nosotros.

Gravedad:

En nuestra serie obtenemos unas tasas de remisión de DM2 de 100%, 92,1% y 69,2% en pacientes con dieta, ADOs e insulina respectivamente y el estudio de Schauer (83) muestra unos resultados atendiendo a la gravedad de la DM2 de 97%,

87% y 62% en pacientes con dieta, ADOs e insulina; Chikunguwo SM et al (156) obtiene unas tasas de remisión de 97%, 92% y 80% respectivamente (aunque solamente utiliza como criterio de remisión la necesidad de medicación postoperatoria, de ahí los mejores resultados).

El actual algoritmo terapéutico de la DM2 indica que el tratamiento inicial es la dietoterapia y cambios en el estilo de vida; posteriormente metformina y si no se alcanza el objetivo de control glucémico se debe combinar con otro fármaco hipoglucemiante oral, un agonista del GLP-1 o insulina. Esta escalada gradual del tratamiento, no es más que la historia natural progresiva de la enfermedad. Por ello, no sorprende que tanto en nuestro estudio como en otros muchos (156,163), obtengamos unas tasas de remisión de DM2 tras el BPGYR de acuerdo a la gravedad de la misma. Por lo tanto, los pacientes con reciente diagnóstico de DM2 y los que están a tratamiento con dieta remitirán prácticamente el 100%. La mayoría de los pacientes que se encuentran a tratamiento con metformina también conseguirán una remisión de la DM2. Sin embargo, según nuestra experiencia solamente alrededor del 60-50% de los pacientes que precisan insulina antes de la cirugía pueden esperar una remisión de la enfermedad (156,160,163) tal vez porque la necesidad de insulino terapia preoperatoria implica un mayor deterioro previo de las células β de páncreas. Estos resultados son confirmados por el metaanálisis de Wang (155).

Duración:

En cuanto a la duración de la DM2 en nuestro estudio hemos obtenido una remisión de 98,3%, 84,8% y 61,1% para los pacientes ≤ 5 años, 6-10 años y > 10 años respectivamente a corto plazo, frente a los resultados obtenidos por Schauer de 95%, 75% y 54% que son similares a los obtenidos en nuestro estudio (83). La duración de la diabetes previa al tratamiento quirúrgico es uno de los factores predictivos negativos más unánimemente señalados en la literatura (157,161,179,183,184). Aunque no hay acuerdo sobre la duración de la diabetes a partir de la cual esta es más refractaria, hemos constatado (tabla 38) que los diabéticos con menos de 5 años de evolución presentan tasas de remisión cercanas al 100%. El meta-análisis de Wang et al (155) muestra que los pacientes con una corta duración de la DM2 tendrán mayores tasas de remisión de DM2, confirmando una asociación significativa entre la duración y la remisión.

Factores independientes:

Nuestro análisis multivariante ha identificado 2 importantes factores preoperatorios independientes de remisión de DM2 a corto plazo: la menor duración de DM2 y los niveles bajos de GPB preoperatorios. Estos factores, aunque independientes estadísticamente, están también interrelacionados (ya que los enfermos con mayor duración de DM2, son los que peor control glucémico tendrán y por consiguiente, mayores niveles de GPB preoperatoria). Juntos, estos 2 factores predicen la remisión en un 96,9% de nuestros pacientes. La corta duración de la DM2 y los bajos niveles de GPB preoperatorios aumentan la probabilidad de remisión de DM2, resultados comparables con el estudio de Lee et al (160,183,161,179). Aunque la duración de la DM2 podría ser un factor inconsistente y verse influido tanto por la actitud de los pacientes como por la de los doctores, la duración refleja la masa de células β en pacientes DM2. Este estudio, al igual que otros, apoya la tesis de que la duración de la DM2 es probablemente el factor más importante para predecir correctamente el resultado de la cirugía metabólica. Y por ello, la duración de la DM2 no solamente podría ser un criterio para la selección de pacientes sino también un criterio para la selección de la correcta técnica quirúrgica.

Estos factores no solamente predicen la remisión de la DM2 sino que nos pueden ayudar a identificar preoperatoriamente aquellos pacientes que puedan obtener un mal resultado tras la cirugía. Por tanto, los valores de corte van a proporcionar una guía útil para el médico respecto a la selección de pacientes. En nuestro caso (tabla 35 y 38), aquellos enfermos con niveles preoperatorios de glucosa < 150 mg/dL y con una duración de la enfermedad < 5 años van a obtener un 100% y 98,3% de remisión de DM2 respectivamente frente al 62,5% y 61,1% de remisión en los pacientes con ≥ 250 mg/dL y con > 10 años de duración de la enfermedad respectivamente. Sabemos que el estado inflamatorio crónico que caracteriza la obesidad produce un deterioro y pérdida de masa de $\text{cs-}\beta$ lo que provoca la aparición de la DM2. Existe un componente reversible en el deterioro de las $\text{cs-}\beta$, por tanto, si el procedimiento quirúrgico se realiza antes de que haya ocurrido el fracaso irreversible de las $\text{cs-}\beta$, es decir, en pacientes con corta duración de la DM2 (≤ 5 años) habrá mayor probabilidad de resolución de la DM2.

Por tanto, nuestro estudio sugiere que en el postoperatorio a corto plazo (1 año) los pacientes con una mayor duración de la DM2 y con niveles de GPB mayores van a presentar una menor tasa de remisión de su DM2. Otros investigadores han

encontrado resultados similares. Así el grupo de Schauer (83) concluyó que los pacientes con una duración < 5 años de enfermedad, DM2 controlada con dieta eran más propensos a conseguir la curación de la enfermedad. Dixon et al, indica que la duración de la DM2, el IMC y los niveles de péptido C influyen en la remisión de la DM2 (161). Lee WJ concluye que la duración de la DM2 y el tipo de técnica quirúrgica son los únicos factores independientes que influyen en la remisión de la DM2 (183). Hayes et al es el único estudio en el que incluye los niveles de GPB como factor independiente (160).

7.5.- Factores predictores de remisión de DM2 a largo plazo (5 año):

Aunque diversos estudios randomizados han demostrado que el tratamiento quirúrgico de la DM2 es superior al tratamiento médico en pacientes obesos a corto-medio plazo, la cirugía metabólica no se ha extendido todavía, debido a la falta de resultados a largo plazo. En este estudio mostramos que el BPGYR es un buen tratamiento para conseguir una remisión de la DM2 duradera en pacientes obesos mórbidos. Obtenemos unas tasas de remisión completa de 62,5%, parcial 8,9% y mejoría 14,3% a los 5 años de la cirugía. El estudio de Lee MH et al (185) obtiene una remisión completa en el 71,3%, parcial 19,9% y mejoría en 8,8%. Existen pocos estudios publicados con resultados a largo plazo (≥ 5 años) y las tasas de remisión descritas van desde 44-88% (166,175-177,186). Esta discrepancia existe como consecuencia de la pérdida de pacientes durante el seguimiento, que van a tener un gran impacto en los resultados, y como consecuencia de la inclusión de pacientes con IMC <30-35 kg/m² donde las tasas de remisión van a ser mucho menores (166). En definitiva, nuestros resultados son similares a lo publicado por otros grupos.

Recordemos, que la cirugía bariátrica va reducir la mortalidad asociada a la DM2 en un 30-40%, por lo que, esto constituye un buen argumento para indicar la cirugía metabólica en pacientes obesos mórbidos con DM2 descontrolada tan pronto como sea posible (112,114).

La variabilidad en las tasas de remisión de DM2 publicadas por los diferentes grupos pone de manifiesto la importancia en la selección de los enfermos. El objetivo principal de la cirugía metabólica es la remisión de la DM2, por lo que, necesitamos toda la información preoperatoria posible que nos ayude a identificar los mejores

candidatos para lograr una remisión duradera. Estudios previos (como hemos visto anteriormente) han identificado la edad avanzada, bajos IMC, larga historia de DM2, necesidad de insulina, altos niveles de HbA1c y GPB, bajos niveles de péptido C y las técnicas restrictivas ser predictores preoperatorios negativos de remisión de DM2 después de la cirugía metabólica (155-157,161-163,183-184). En nuestro análisis encontramos como la edad avanzada, la dislipemia, los niveles altos de HbA1c y GPB, la larga duración de la DM2, y la necesidad de ADOs (principalmente sulfonilureas) o insulina y el BPGYR corto son factores predictores negativos de remisión de DM2 duradera tras el BPGYR. A diferencia de otros estudios, no encontramos una asociación estadísticamente significativa con el IMC preoperatorio. En cuanto a los niveles de péptido C, no disponíamos de este dato por lo que no pudimos realizar el análisis. Chikunguwo et al (156) encuentra que los pacientes más jóvenes, aquellos que precisan dieta o ADOs en el preoperatorio van a tener mayores tasas de remisión duradera. Lee MH et al (185) obtiene como factores predictores significativos de remisión de DM2 a largo plazo: los pacientes más jóvenes, altos IMC, altos niveles de péptido C y bajos niveles de GPB y HbA1c, no precisar insulina y mayor pérdida de peso. Los factores predictores de remisión de DM2 a largo plazo que hemos obtenido son similares a lo publicado por otros grupos (en el apartado anterior –a corto plazo-, ya hemos ido analizando como cada uno de estos factores puede influir en la remisión de la DM2).

A diferencia de otros estudios, hemos encontrado que la técnica quirúrgica influye en las tasas de remisión, de tal forma que, con el BPGYR distal obtenemos una remisión duradera de 90% frente al 53% del BPGYR corto. Solo queríamos recordar, cómo estos resultados se han visto influidos por la propia indicación de la técnica quirúrgica en función del IMC.

Aunque la pérdida de peso no es un parámetro clínico preoperatorio, hemos encontrado que el %PPTP tiene un importante efecto en la remisión de la DM2 de forma duradera (algo que no ocurría en nuestro análisis a corto plazo). Hemos visto cómo aquellos pacientes con un %PPTP < 25% obtienen unas tasas de remisión de 54,5% frente al 82,4% de los pacientes con un %PPTP >25% ($p = 0,024$). Lee MH et al (185) reporta unas tasas de remisión duraderas de 22,7% y 42,3% en pacientes con %PPTP < 25% y $\geq 25\%$ respectivamente. Creemos que esta diferencia pueda deberse a 2 razones: la primera es que en su estudio incluyen técnicas quirúrgicas restrictivas (por lo que, es probable que obtengan resultados peores); y la segunda es porque en

nuestro análisis, como consecuencia del bajo número muestral, hemos agrupado la remisión parcial y completa en el análisis (por lo que, es probable que obtengamos resultados mejores). Han sido propuestos diferentes mecanismos y teorías para intentar explicar la remisión de la DM2 a corto plazo cuando la pérdida de peso todavía no es efectiva y en consecuencia, se han propuesto técnicas quirúrgicas basadas en estas teorías sin conllevar una pérdida excesiva de peso. ¿Qué ha ocurrido? Estudios posteriores, han mostrado una eficacia decepcionante con estas técnicas quirúrgicas (que no llevan asociada una pérdida de peso) (187,188). Nosotros demostramos al igual que Lee MH et al (185) y Chikunguwo et al (156) que la pérdida de peso tiene una gran influencia en que la remisión de la DM2 se mantenga en el tiempo. Sugerimos que quizás, la remisión de la DM2 a corto plazo es independiente de la pérdida de peso y se debe a otros mecanismos. Sin embargo, a largo plazo estos mecanismos comienzan a fallar y la pérdida de peso se convierte en un factor importante de remisión.

Factores independientes:

Tras realizar el análisis multivariante confirma que la larga duración de la DM2, la necesidad de insulina y los altos niveles de GPB son factores predictores preoperatorios negativos independientes de remisión de DM2 a largo plazo. Y si incluimos el %PPTP, la pérdida de peso está asociada significativamente con la remisión duradera. Estos resultados son similares a los publicados por otros grupos (156,176,185). Juntos estos 3 factores predicen la remisión de la DM2 correctamente en 92,5% de nuestros pacientes.

El mecanismo de remisión de la DM2 tras el BPGYR es complejo, pero mantener la pérdida de peso y evitar la reganancia es una parte esencial en la remisión de la DM2 a largo plazo tras la cirugía.

7.6.- Hipoglucemia:

También conocida como síndrome de dumping tardío, es una complicación metabólica asociada a una alteración en la secreción de insulina y hormonas gastrointestinales que tiene lugar, fundamentalmente, tras el BPGYR. La mayoría de los casos son tratados con dietas bajas en carbohidratos. Sin embargo, algunos enfermos requieren tratamiento médico e incluso tratamiento quirúrgico en las situaciones más

graves (revertir el bypass, pancreatectomía parcial o reducir el tamaño del reservorio gástrico).

Episodios graves de hipoglucemia que requieran hospitalización tras el BPGYR tienen lugar en < 1% de los pacientes (189) y el estudio BOLD reporta una incidencia menor del 0,1% de episodios graves tras el BPGYR (190). Sin embargo, los episodios leve-moderados parecen ser mucho más frecuentes, y hasta un 30% de los pacientes sometidos a BPGYR van a desarrollar esta complicación (191). El estudio publicado por Lee CJ (192) reporta un 34% de episodios de hipoglucemia tras el BPGYR y un 11,6% de pacientes de ellos eran episodios moderados. Un 10% eran diabéticos. Indica que tienen lugar a los 3,3 años después de la cirugía. Describe como factores independientes asociados a mayores tasas de hipoglucemia el sexo femenino, el BPGYR, el mayor tiempo transcurrido desde la cirugía y los pacientes no diabéticos.

En nuestro estudio reportamos un 5,5% de pacientes con cuadros de hipoglucemia posoperatorios moderados (únicamente 1 precisó tratamiento médico pero todos requirieron visita al médico de atención primaria), todas ellas a partir del 2º año de la cirugía. Al igual que Lee CJ, el tiempo transcurrido desde la cirugía es un factor importante y confirma la importancia del seguimiento a largo plazo de estos enfermos. Los factores estadísticamente significativos que se asocian a hipoglucemia en nuestro estudio son el sexo masculino y la diabetes menos grave, es decir, los enfermos que están a tratamiento dietético, con una corta duración de la enfermedad y con bajos niveles de GPB y HbA1c.

Nuestra tasa de hipoglucemia es menor que lo reportado en la literatura. Creemos que puede ocurrir por varias razones: 1) todos nuestros enfermos son diabéticos y sabemos, que las tasas de hipoglucemia en ellos son menores. 2) únicamente detectamos los cuadros de hipoglucemia cuando el enfermo se dirige al centro de salud, por lo que, es probable que haya enfermos con sintomatología hipoglucémica que no reconozca los síntomas, infraestimando la prevalencia de hipoglucemias postoperatorias.

7.7.- Recidiva:

Aunque diversos estudios han reportado una rápida remisión de la DM2 tras el BPGYR, algunos pacientes experimentan una recidiva con el tiempo (156,175,193). DiGiorgi et al (193) publica un 24% de recidivas de DM2 a los tres años del BPGYR e

indica que los factores más importantes responsables de la recidiva son bajos IMC y elevados niveles de GPB preoperatorios, y una mayor reganancia de peso en estos enfermos. Chikunguwo et al (156) publica unas tasas de recidiva de 43,3% entre 5-16 años después del bypass y muestra que los factores independientes relacionados con la recidiva fueron el sexo femenino, la avanzada edad, la reganancia de peso postoperatoria y la necesidad de insulina en el preoperatorio. Arterburn et al (175) reporta una tasa de recidiva a los 5 años de 35,1% a los 5 años de la cirugía y obtiene como factores independientes el pobre control glucémico preoperatorio, la larga duración de la DM2 y la necesidad de insulina previa a la cirugía. Por nuestra parte, en nuestro estudio obtenemos una tasa de 14,6% a los 5 años, un resultado mucho más bajo que el publicado por otros autores. A lo largo del postoperatorio vamos perdiendo pacientes, y si tenemos en cuenta que la mayoría de las recidivas comienzan a partir del 2º-3º año, ésta es la causa de nuestro bajo resultado. Es decir, tenemos una parte de enfermos, que todavía no han cumplido el 2º-3º año de seguimiento, por lo que, alguno de ellos probablemente recidivará cuando llegue el momento.

Por otra parte, los factores significativos relacionados con la recurrencia en nuestro análisis son un pobre control glucémico preoperatorio, la duración de la DM2, la necesidad de insulina previa a la cirugía y la reganancia de peso. Resultados similares a los obtenidos por Arterburn et al (175) y DiGiorgi et al (193). Pero además, obtenemos otro factor importante relacionado con la recurrencia digno de mención, que es la presencia de HTA en el preoperatorio. Hasta tal punto, que no hay ningún paciente que haya recidivado su DM2 que no tuviera HTA en el preoperatorio.

7.8.- Scores y validación DiaRem score:

Still et al (163) ha propuesto un score para intentar predecir la probabilidad de remisión de DM2 tras el BPGYR utilizando como parámetros: la edad, HbA1c, la necesidad de ADOs y/o insulina. Por otro lado, Lee et al (162) propone un score basado en la edad, el IMC, la duración de la DM2 y los niveles de péptido C. Aunque estos Scores han sido validados en diferentes cohortes, tienen importantes limitaciones y no han proporcionado una estimación del error de predicción en la publicación original. Cotillard et al (159) nos indica que el DiaRem Score y el Diabetes Surgery Score conllevan un error en la predicción de la remisión de la DM2 de 19,4% y 29,3% respectivamente, por lo que, parece que el DiaRem score podría ser mejor. Además

éste, requiere información clínica más accesible mientras que el score de Lee podría ser más difícil de obtener. En nuestro estudio, validamos el DiaRem score a corto y largo plazo obteniendo unos resultados similares a los obtenidos por ellos (existen algunas diferencias, que explicamos por nuestro pequeño tamaño muestral). Además, adicionalmente, proponemos un umbral para la puntuación DiaRem, de tal forma, que los pacientes con una puntuación ≤ 7 , van a tener una probabilidad de remisión de la DM2 entorno al 100%.

Por otro lado, proponemos un Score propio para predecir la remisión de la DM2 a corto y largo plazo. Para ello utilizamos la duración de la DM2 y los niveles de GPB como variables a corto plazo y añadimos la necesidad de insulina para el score a largo plazo. Obtenemos una probabilidad de acierto de remisión de 96,9% y 92,5% respectivamente. En nuestro score a corto plazo obtenemos 3 grupos de pacientes en función del riesgo de remisión de DM2: alto riesgo, intermedio y bajo riesgo con una probabilidad de remisión de DM2 de 98,5%, 84% y 50% respectivamente. Lo mismo ocurre con el score para predecir la remisión de la DM2 de forma duradera: alto riesgo, intermedio y bajo riesgo con una probabilidad de remisión de 97%, 43,7% y 0% respectivamente. A diferencia de los scores publicados por otros grupos, el nuestro es muy fácil de utilizar ya que únicamente es necesario tener en cuenta 3 variables (duración, GPB y necesidad de insulina) y creemos que discrimina de forma más precisa tanto, aquellos enfermos que van a conseguir una remisión de la DM2 (alto riesgo = 97%) como aquellos que no la van a conseguir (bajo riesgo = 0%). De esta forma, podríamos identificar aquellos pacientes en los que la cirugía metabólica no va a conseguir una remisión duradera de la DM2 y por tanto, la indicación de la cirugía metabólica podría quedar en entredicho.

7.9.- Limitaciones de nuestro estudio:

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones importantes:

- El 100% de los pacientes son de raza caucásica y a todos los enfermos se realiza un BPGYR.
- Es un estudio retrospectivo, por lo que la elección de los pacientes puede haber sido sesgada y afectar a las conclusiones.
- Pequeño tamaño muestral. Aunque el tamaño muestral no es tan pequeño cuando lo comparamos con otros estudios similares publicados, nosotros

vamos perdiendo enfermos durante el postoperatorio. Además, los niveles de péptido C únicamente son realizados en 36 pacientes por lo que, no pudimos incluirlo en el análisis a largo plazo.

- Hemos unificado en un único grupo como remisión de DM2 aquellos enfermos que presentan tanto remisión completa como remisión parcial (debido al tamaño muestral). Probablemente no influye en el resultado final pero sí en la obtención de unos mejores resultados y tasas de remisión.
- Un seguimiento de 5 años puede no ser adecuado para sacar conclusiones definitivas en el tratamiento de la DM2.
- Es un estudio realizado en un único centro, y por tanto, la validez externa puede ser limitada al generalizar los resultados ya que las características demográficas y las comorbilidades de nuestros pacientes pueden ser diferentes.

8. CONCLUSIONES

1. El porcentaje de sobrepeso perdido en nuestra serie a corto y largo plazo tras el BPGYR en pacientes obesos y DM2 supera el 50% en la mayoría de los pacientes manteniendo un IMC entre 30-35kg/m², por lo que obtenemos unos buenos resultados.
2. El BPGYR consigue la desaparición y mejoría de las comorbilidades mayores asociadas a la obesidad tanto a corto como a largo plazo en la práctica totalidad de los pacientes.
3. El BPGYR es un tratamiento prometedor para los pacientes con DM2 relacionada con la obesidad, ya que consigue la remisión y/o mejoría de la DM2 en la práctica totalidad de los enfermos tanto a corto como a largo plazo.

La remisión completa de la DM2 en pacientes obesos mórbidos al año y 5º año tras el BPGYR es del 75,8% y 62,5% respectivamente. La remisión prolongada de la DM2 tras la cirugía en pacientes obesos mórbidos en nuestra serie es del 57,1%.

4. Los factores predictores de remisión de la DM2 tras el BPGYR al año de la cirugía en pacientes obesos mórbidos son:
 - Dislipemia: la ausencia de dislipemia en el preoperatorio aparece como un factor en la remisión de la DM2. Los obesos que no tienen dislipemia presentan unas tasas de remisión del 96,2%.
 - Duración de la DM2: la remisión de la DM2 en pacientes obesos tras la cirugía será mayor cuanto menor sea la duración de la enfermedad. Obtenemos como punto de corte los 5 años de duración. Aquellos con una duración < 5 años obtienen una remisión de 98,3%.
 - GPB y HbA1c: cuanto más bajo sean los niveles preoperatorios de GPB y HbA1c, mayor será la tasa de remisión. El punto de corte que marca la diferencia entre remisión y no remisión es un nivel de GPB < 150 mg/dL y HbA1c < 7% que obtienen una tasa de remisión de DM2 de 100% y 98,2% respectivamente.
 - Gravedad de la DM2: los resultados de la remisión de la DM2 en pacientes obesos tras cirugía son peores en aquellos pacientes que necesitan más tratamiento para mantener la glucemia existiendo una clara diferencia cuando los enfermos precisan insulina. Aquellos que

precisan dieta y ADOs presentan una remisión de 100% y 92,1% respectivamente.

Los factores predictores de remisión de la DM2 tras el BPGYR a los 5 años de la cirugía en pacientes obesos mórbidos son: a largo plazo, observamos que el porcentaje de peso total perdido influye también como factor predictor de remisión de DM2

- Dislipemia: la ausencia de dislipemia en el preoperatorio aparece como un factor en la remisión de la DM2. Los obesos que no tienen dislipemia presentan unas tasas de remisión del 86,2%.
- Duración de la DM2: la remisión de la DM2 en pacientes obesos tras la cirugía será mayor cuanto menor sea la duración de la enfermedad. Obtenemos como punto de corte los 5 años de duración. Aquellos con una duración < 5 años obtienen una remisión de 93,3%.
- GPB y HbA1c: cuanto más bajo sean los niveles preoperatorios de GPB y HbA1c, mayor será la tasa de remisión. El punto de corte que marca la diferencia entre remisión y no remisión es un nivel de GPB < 150 mg/dL y HbA1c < 7% que obtienen una tasa de remisión de DM2 de 96,2% y 96,5% respectivamente.
- Gravedad de la DM2: los resultados de la remisión de la DM2 en pacientes obesos tras cirugía son peores en aquellos pacientes que necesitan más tratamiento para mantener la glucemia existiendo una clara diferencia cuando los enfermos precisan insulina. Aquellos que precisan dieta o metformina en el preoperatorio obtienen una tasa de remisión de 88,9% y 86,2%.
- %PPTP: a largo plazo, el porcentaje de peso total perdido se confirma como factor importante en la remisión de la DM2. La remisión de la DM2 en pacientes obesos tras la cirugía será mayor cuanto mayor sea el %PPTP y en concreto, será mayor en aquellos que mantengan un %PPTP > 25%, los cuales, obtienen unas tasas de remisión de 82,4%.

5. La recidiva de la DM2 tras el BPGYR ocurre un número considerable de enfermos a partir del 2º año de la cirugía (14,6%). Se confirma como factor importante en la recidiva de la DM2 la existencia de HTA preoperatoria, el %PPTP, los niveles de GPB y HbA1c, la duración y la gravedad de la DM2.

Aquellos pacientes con mayor tasa de recidiva serán los que tienen HTA en el preoperatorio, los que menor %PPTP obtienen, los que mayor nivel de GPB y HbA1c preoperatorio presentan, los que mayor duración de la enfermedad tienen y los que precisan insulina como tratamiento previo a la cirugía.

6. Nuestro SCORE es un sistema simple de gradación y una herramienta preoperatoria para predecir la remisión de la DM2 tras el BPGYR mediante el uso de 3 variables clínicas, fáciles de obtener. Es fácil de calcular y no requiere test especiales. Esto hace que sea una herramienta práctica que pueda aplicarse de forma generalizada tanto para la selección de pacientes como para la investigación clínica. La puntuación obtenida puede predecir el éxito a largo plazo del tratamiento de la DM2 mediante BPGYR.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. Fact sheet: obesity and overweight. Internet: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/> (accessed April 2015)
2. Chan JC, Malik V, Jia W, et al. Diabetes in Asia: Epidemiology, Risk Factors, and Pathophysiology. *JAMA*. 2009;301(20):2129-2140.
3. Zimmet P. The burden of type 2 diabetes: are we doing enough? *Diabetes Metab*. 2003;29(4 pt 2):6S9-18.
4. Shafrir E. Animal models of non-insulin dependent diabetes. *Diabet Metab Rev*. 1992;8:179-208.
5. American Diabetes Association (2008) Economic costs of diabetes in the U.S in 2007. *Diabetes Care*. 2008;31:596-615.
6. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK) (2004) National Diabetes Statistics: Complications of diabetes in the U.S. Available at <http://diabetes.niddk.nih.gov/DM/PUBS/statistics/complications>. Accessed November 2009.
7. Zimmet P, Shaw J, Alberti KG. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabet Med*. 2003;20(9):693-702.
8. Detournay B, Cros S, Charbonnel B, et al. Managing type 2 diabetes in France: the ECODIA survey. *Diabetes Metab*. 2000;26(5):363-369.
9. Carlsson LMS, Peltonen M, Ahlin S, et al. Bariatric surgery and prevention of type 2 diabetes in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2012;367:695-704.
10. DeMaria. Announcing the Arrival of Metabolic Surgery for Diabetes. *Ann Surg*. 2010;251(3):406-408.
11. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric Surgery: An IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011;28(6):628-642.
12. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO '5 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med Clin (Barc)*. 2000;115:587-597.
13. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1327-1334.
14. International Expert Committee. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(1):S62-S69.

15. MedWave. Obesidad y riesgo de diabetes. Internet: <http://www.medwave.cl/atencion/infantil/FUDOCIII2003/> (acceso Abril 2013)
16. Martinez JA. Body-weight regulation: causes of obesity. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(3):337-345.
17. World Health Organization. Obesidad y sobrepeso. Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es> (acceso Abril 2015).
18. World Helth Organization. Who global infobase. Stop de global epidemic of chronic disease. Indicators. Internet: <https://apps.who.int/infobase/> (acceso Abril 2015).
19. Aranceta J. Prevalencia de la obesidad en España: resultados del estudio SEEDO 2000. *Med Clin (Barc).* 2003;120(16):608-612.
20. 11.- Obesidad en edades extremas. Obesidad en la infancia y adolescencia. A. Feliu, R. Villalonga, F. De la Cruz Vigo. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía de la Obesidad Mórbida. 2ª Edición. ISBN: 978-84-92977-41-3.
21. Chan JC, Malik V, Jia W et al. Diabetes in Asia: Epidemiology, risk factors and pathophysiology. *JAMA.* 2009;301:2129-2140.
22. NHANES III Public Use Data File. U.S. Department of Health and Human Services (DHHS). National Center for Health Statistics. Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994, NHANES III Laboratory Data File. Public Use Data File Documentation Number 76200. Hyattsville, MD: Centers for Disease Control and Prevention, 1996. Available from National Technical Information Service (NTIS), Springfield, VA.
23. World Health Organization. Diabetes. Internet: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/> (acceso Abril 2015).
24. Economía de la Salud. Las estimaciones internacionales indican que la prevalencia de diabetes se duplicará en los próximos años. Internet: http://www.economiadelasalud.com/ediciones/72/08_pdf/analisisepidemiologia (acceso Abril 2014).
25. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Diabetes. Epidemiología de la Diabetes tipo 2. *Av Diabetol.* 2005;21:195-198.
26. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, et al. Body Mass Index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999;341:1097-1105.

27. Calle EE, Rodríguez C, Walter-Thumbond K, et al. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prin a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2004;348:1625-1638.
28. Rubio MA, Martínez C, Vidal O, et al. Documento de consenso sobre cirugía bariátrica. *Rev Esp Obes*. 2004;4:223-249 .
29. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497.
30. Gade W, Schmit J, Collins M, et al. Beyond obesity: the diagnosis and pathophysiology of metabolic syndrome. *Clin Lab Sci*. 2010;23:51-61.
31. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol*. 2010;316:129-139.
32. Unger RH. Reinventing type 2 diabetes. Pathogenesis, treatment and prevention. *JAMA*. 2008;299:1185-1187.
33. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, et al. IKK-b links inflammation too obesity-induced insulin resistance. *Nat Med*. 2005;11(2):191-198.
34. Kintscher U, Hartge M, Hess K, et al. T-lymphocyte infiltration in visceral adipose tissue: a primary event in adipose tissue inflammation and the development of obesity-mediated insulin resistance. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(7):1304-1310.
35. Bastarrachea RA, et al. Vinculando la respuesta inflamatoria, la obesidad y la diabetes con la sobrecarga del retículo endoplásmico a través de las acciones de la selenoproteína S. *Endocrin Nutric*. 2006;14(2):89-101.
36. Neel JV. Diabetes Mellitus a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962;14:352-353.
37. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:415-445.
38. Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications. *Diabetes*. 2007;56:2910-2918.
39. Surmi BK, Hasty AH. Macrophage infiltration into adipose tissue: initiation, propagation and remodeling. *Future Lipidol*. 2008;3:545-556.

40. Trayhurn P, Wang B, Wood IS. Hypoxia in adipose tissue: a basis for the dysregulation of tissue function in obesity? *Br J Nutr.* 2008;100:227-235.
41. Guilherme A, Virbasius JV, Puri V, et al. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008;9:367-377.
42. Vaxillaire M, Froguel P. Monogenic Diabetes in the young, pharmacogenetics and relevance to multifactorial forms of Type 2 Diabetes. *Endocr Rev.* 2008;29:254-264.
43. Perez FB. Epidemiología y Fisiopatología de la Diabetes Mellitus tipo 2. *Rev Med Clin Condes.* 2009;20:565-571.
44. Ridderstrale M, Groop L. Generic dissection of type 2 diabetes. *Mol Cell Endocrinol.* 2009;297:10-17.
45. DeFronzo R. Banting Memorial Lecture. San Francisco: American Diabetes Association 68th Scientific Sessions; 2008.
46. Marchetti P, Bugliani M, Boggi U et al. The pancreatic beta cells in human type 2 diabetes. *Adv Exp Med Biol.* 2012;771:288-309.
47. Mittra S, Bansal VS, Bhatnagar PK. From a glucocentric to a lipocentric approach towards metabolic syndrome. *Drug Discov Today.* 2008;13:211-218.
48. Tasyurek HM, Altunbas HA, Balci MK, et al. Incretins: their physiology and application in the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30:354-371.
49. Gonzalez SE, Hinojosa MC, Inglada GL. Diabetes Mellitus tipo 1 y 2: etiopatogenia, formas de comienzo, manifestaciones clínicas, historia natural. *Medicine.* 2008;17:1091-1101.
50. Ceriello A, Ihnat MA, Thorpe JE. The metabolic memory: is more than just tight glucose control necessary to prevent diabetic complications? *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:410-415.
51. Szendroedi J, Roden M. Mitochondrial fitness and insulin sensitivity in humans. *Diabetología.* 2008;51:2155-2167.
52. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr.* 1992;55(suppl 2):615-619.
53. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR, et al. The Diabetes Surgery Summit Consensus Conference. *Ann of Surg.* 2010;251:399-405.

54. Crookes PF. Surgical treatment of morbid obesity. *Annu Rev Med.* 2006;57:243-264.
55. Scheen AJ, De Flines J, De Roover A, et al. Bariatric surgery in patients with Type 2 diabetes: benefits, risks, indications and perspectives. *Diabetes and Metabolism.* 2009;35:537-543.
56. Colquitt JL. Surgery for obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;2:CD003641.
57. Patel SR, Hakim D, Mason J et al. The duodenal-jejunal bypass sleeve (EndoBarrier® Gastrointestinal Liner) for weight loss and treatment of type 2 diabetes. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:482-484.
58. Brethauer Sa, Chand B, Schauer PR et al. Transoral gastriv volume reduction as intervention for weight management: 12-month follow-up of TRIM trial. *Surg Obes Relat Dis.* 2012;8:296-303.
59. SECO. Encuesta Nacional sobre Cirugía Bariátrica. 2006. Internet: <http://www.seco.org>.
60. González JJ, Sanz L, Bernardo C. La obesidad en la historia de la cirugía. *Cir Esp.* 2008;84(4):188-195.
61. Buchwald H. Overview of bariatric surgery. *J Am Coll Surg.* 2002;194(3):367-375.
62. Masson EE, Ito C. Gastric bypass in obesity. *Surg Clin North Am.* 1967;47:1345-1352.
63. Griffen WO, Young VL, Stevenson CC. A prospective comparison of gastric and jejunoileal bypass procedures for morbid obesity. *Ann Surg.* 1977;186:500-509.
64. Brolin RE, Kenler HA, Gorman JH, et al. Long-limb gastric by-pass in the superobese. A prospective randomized study. *Ann Surg.* 1992;215:387-395.
65. Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ. Laparoscopic gastric bypass Roux-en-Y: Preliminary report of five cases. *Obes Surg.* 1994;4:353-357.
66. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292:1724-1737.
67. 15.- Diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones postoperatorias. Arteaga Gonzalez IJ, Ramírez Felipe J, Martín Malagón AI, Carrillo Pallares A. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía de la Obesidad Mórbida. 2ª Edición. ISBN: 978-84-92977-41-3.

68. Maggard MA, Shugarman LR, Suttorp M, et al. Meta-analysis: surgical treatment of obesity. *Ann Intern Med.* 2005;142(7):547-559.
69. DeMaria EJ, Pate V, Warthen M, Winegar DA. Baseline data from American Society for Metabolic and Bariatric Surgery-designated Bariatric Surgery Centers of Excellence using the Bariatric Outcomes Longitudinal Database. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6:347-355.
70. DeMaria EJ, Portenier D, Wolfe L. Obesity surgery mortality risk score: proposal for a clinically useful score to predict mortality risk in patients undergoing gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3:134-140.
71. Ziegler O, Sirveaux MA, Brunaud L et al. Medical follow up after bariatric surgery: nutritional and drug issues. General recommendations for the prevention and treatment of nutritional deficiencies. *Diabetes Metab.* 2009;35:544-557.
72. Mechanick JI, Youdim A, Jones DB et al. Clinical practice guidelines for the perioperative nutritional, metabolic, and nonsurgical support of the bariatric surgery patient-2013 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists, The Obesity Society, and American Society for Metabolic & Bariatric Surgery. *Obesity.* 2013;21supl 1:S1-27.
73. Van de Laar A. Bariatric Outcomes Longitudinal Database (BOLD) suggests excess weight loss and excess BMI loss to be inappropriate outcome measures, demonstrating better alternatives. *Obes Surg.* 2012;22(2):1843-1847.
74. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007;142:621-632.
75. Chang SH, Stoll CR, Song J et al. The effectiveness and risks of Bariatric Surgery: an updated systematic review and Meta-analysis, 2003-2012. *JAMA Surg.* 2014;149(3):275-287.
76. Kellogg TA. Revisional bariatric surgery. *Surg Clin North Am.* 2011;91(6):1353-1371.
77. Tayyem R, Ali A, Atkinson J. Analysis of health-related quality-of-life instruments measuring the impact of bariatric surgery: systematic review of the instruments used and their content validity. *Patient.* 2011;4(2):73-87.
78. 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. *Annals of Surgery.* 1995;222(3):339-352.

79. Hickey MS, Pories WJ, MacDonald Jr KG et al. A new paradigm for type 2 diabetes mellitus. Could it be a disease of the foregut? *Ann Surg.* 1998;227:637-644.
80. Sjöström CD, Lissner L, Wedel H et al. Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: The SOS Intervention Study. *Obes Res.* 1999;7:477-484.
81. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al. Swedish Obese Subjects Study Scientific Group: lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351:2683-2693.
82. Surgeon HJ, Wolfe L, Sica D, et al. Diabetes and hypertension in severe obesity and effects of gastric bypass-induced weight loss. *Ann Surg.* 2003;237:751-756.
83. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S et al. Effect of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass on type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2003;238:467-485.
84. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG et al. International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric Surgery: An IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2011;28:628-642.
85. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P et al. Bariatric surgery and long term cardiovascular events. *JAMA.* 2012;307:56-65.
86. Rubio MA, Monereo S, Lecube A et al. Posicionamiento de las sociedades SEEN-SECO-SEEDO-SED sobre la cirugía metabólica en la diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Nutr.* 2013;60:547-548.
87. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2013 (Position Statement). *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S11-66.
88. Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: A systematic review. *JAMA.* 2013;309:2250-2261.
89. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT et al. How do we define cure of diabetes? *Diabetes Care.* 2009;32:2133-2135.
90. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient centered approach. *Diabetes care.* 2015;38:140-149.
91. Picot J, Jones J, Colquitt JL, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review

- and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2009;13:1-190, 215-357, iii-iv.
92. Zhuo X, Zhang P, Hoerger T. Lifetime direct medical costs of treating type 2 diabetes and diabetic complications. *Am J Prev Med.* 2013;45(3):253-261.
 93. Keating CL, Dixon JB, Moodie ML, et al. Cost-effectiveness of surgically induced weight loss for the management of type 2 diabetes: modeled lifetime analysis. *Diabetes Care.* 2009;32:567-574.
 94. Hoerger TJ, Zhang P, Segel JE, Kahn HS, Barker LE, Couper S. Cost-effectiveness of bariatric surgery for severely obese adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33:1933-1939.
 95. Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, et al. Outcomes after laparoscopic roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg.* 2000;232:515-529.
 96. Buchwald H, Estok R, Fahrbach, et al. Weight and Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009;122(3):248-256 e5.
 97. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366:1567-1576.
 98. Mingrone G, Panuzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;366(17):1577-1585.
 99. Pournaras DJ, Aasheim ET, Sovik TT, et al. Effect of the definition of type II diabetes remission in the evaluation of bariatric surgery for metabolic disorders. *Br J Surg.* 2012;99(1):100-103.
 100. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2013;22:347:f5934.
 101. Maggard-Gibbons M, Maglione M, Livhits M, et al. Bariatric surgery for weight loss and glycemic control in nonmorbidly obese adults with diabetes: a systematic review. *JAMA.* 2013;309:2250-2261
 102. Colquitt JL, Pickett K, Loverman E, et al. Surgery for weight loss in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 8.

103. Norris SL, Zhang X, Avenell, et al. Long-term effectiveness of lifestyle and behavioral weight loss interventions in adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Am J Med.* 2004;117:762-774.
104. Pontiroli AE, Pizzocri P, Librenti M, et al. Laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid (grade 3) obesity and its metabolic complications: a three year study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:3555-3561.
105. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, et al. Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008;299:316-323.
106. Dixon JB, Dixon AF, O'Brien PE. Improvements in insulin sensitivity and beta-cell function (HOMA) with weight loss in the severely obese. *Diabet Med.* 2003;20:127-134.
107. Rubino F, Marescaux J. Effect of duodenal-jejunal exclusion in a non-obese animal model of type 2 diabetes: a new perspective for an old disease. *Ann Surg* 2004;239:1-11.
108. Cohen RV, Schiavon CA, Pinheiro, et al. Duodenal-jejunal by-pass for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI 22-34: a report of two cases. *Surg Obes Relat Dis.* 2007;3:195-197.
109. Friedman MN, Sancetta AJ, Magovern GJ, et al. The amelioration of diabetes mellitus following subtotal gastrectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1955;1000:201-204.
110. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010;363:2211-2219.
111. Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009;373:1083-1096.
112. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357:741-752.
113. Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol.* 2009;10:653-662.
114. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007;357:753-761.

115. Caiazzo R, Zernweck C, Verhaeghe R, et al. Gastric bypass and glucose metabolism. *Diabet Metab.* 2009;35:528-531.
116. Isbell JM, Tamboli RA, Hansen EN, et al. The importance of caloric restriction in the early improvements in insulin sensitivity after Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Diabetes Care.* 2010;33: 1438-1442.
117. Lingvay I, Guth E, Eslam A, et al. Rapid improvement in diabetes after gastric bypass surgery: is it the diet or surgery? *Diabetes care.* 2013;36:2741-2747.
118. Wickremesekera K, Miller G, Naotunne TD, et al. Loss of insulin resistance after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a time course study. *Obes Surg.* 2005;15:474-481.
119. Bojsen-Moller KN, Dirksen C, Jorgensen NB, et al. Early enhancements of hepatic and later of peripheral insulin sensitivity combined with increased postprandial insulin secretion contribute to improved glycemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes.* 2014;63:1725-1737.
120. Ballantyne GH, Wasielewski A, Saunders JK. The surgical treatment of type II diabetes mellitus: changes in HOMA Insulin resistance in the first year following laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (LRYGB) and laparoscopic adjustable gastric banding (LAGB). *Obes Surg.* 2009;19(9):1297-1303.
121. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:152-164.
122. Klein S, Mittendorfer B, Eagon JC, et al. Gastric bypass surgery improves metabolic and hepatic abnormalities associated with nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology.* 2006;130:1564-1572.
123. Henry RR, Brechtel G, Griver K, et al. Secretion and hepatic extraction of insulin after weight loss in obese noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66:979-986.
124. Troy S, Soty M, Ribeiro L, et al. Intestinal gluconeogenesis is a key factor for early metabolic changes after gastric bypass but not after gastric lap-band in mice. *Cell Metab.* 2008;8:201-211.
125. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala Bs, et al. Reversal of type 2 diabetes: normalization of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia.* 2011;54:2506-2514.

126. Camastra S, Muscelli E, Gastaldelli A, et al. Long-term effects of bariatric surgery on meal disposal and beta-cell function in diabetic and nondiabetic patients. *Diabetes*. 2013;62:3709-3717.
127. Couzin J. Bypassing medicine to treat diabetes. *Science*. 2008;320:438-440.
128. Nannipieri M, Mari A, Anselmino M, et al. The role of beta-cell function and insulin sensitivity in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E1372-1379.
129. Salehi M, Prigeon RL, D'Alessio DA. Gastric bypass surgery enhances glucagon-like peptide 1 stimulated postprandial insulin secretion in humans. *Diabetes*. 2011;60:2308-2314.
130. Cummings DE. Endocrine mechanisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery. *Int J Obes*. 2009;33(s1):S33-40.
131. Strader AD, Vahl TP, Jandacek RJ, et al. Weight loss through ileal transposition is accompanied by increased ileal hormone secretion and synthesis in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005;288:447-453.
132. De Paula AL, Macedo AL, Prudente AS, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with ileal interposition: pilot study of a new operation. *Surg Obes*. 2006;2:464-467.
133. Ikezawa F, Shibata C, Kikuchi D, et al. Effects of ileal interposition on glucose metabolism in obese rats with diabetes. *Surgery*. 2012;151:822-830.
134. Salinari S, Debard C, Bertuzzi A, et al. Jejunal proteins secreted by db/db mice or insulin-resistant humans impair the insulin signaling and determine insulin resistance. *PLoS One*. 2013;8:e56258.
135. Rubino F, Forgione A, Cummings DE, et al. 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;244:741-749.
136. Bariatric Surgery. A cure for diabetes?. Internet: www.endocrinetoday.com (acceso Junio 2010).
137. Zavala CU. Eje enteroinsular y diabetes tipo 2. *Rev Med Clin Condes*. 2009;20(5):572-579.
138. Holst JJ, Vislboll T, Deacon CF. The incretin system and its role in type 2 diabetes mellitus. *Mol Cell Endocrinol*. 2009;297:127-136.

139. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, et al. Effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann of Intern Med.* 2009;150(2):95-102.
140. Sala PC, Torrinhas RS, Giannella-Neto D, et al. Relationship between gut hormones and glucose homeostasis after bariatric surgery. *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):87.
141. Donath MY, Burcelin. GLP-1 effects on islets: hormonal, neuronal, or paracrine? *Diabetes Care.* 2013;suppl 2:S145-148.
142. Salinari S, Bertuzzi A, Asnaghi S, et al. First-phase insulin secretion restoration and differential response to glucose load depending on the route of administration in type 2 diabetic subjects after bariatric surgery. *Diabetes Care.* 2009;32:375-380.
143. Ruiz M. Las incretinas en la fisiopatología de la diabetes. Internet: www.msd.com (acceso Febrero 2015).
144. Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2002;346(21):1623-1630.
145. Thomas C, Gioiello A, Noriega L, et al. TGR5-mediated bile acids sensing controls glucose homeostasis. *Cell Metab.* 2009;10:167–177.
146. Bradley WD, Zwingelstein C, Rondinone CM. The emerging role of the intestine in metabolic diseases. *Arch Physiol Biochem.* 2011;117:165-176.
147. Patti ME, Houten SM, Bianco AC, et al. Serum bile acids are higher in humans with prior gastric bypass: potential contribution to improved glucose and lipid metabolism. *Obesity.* 2009;17:1671-1677.
148. Ryan KK, Tremaroli V, Clemmensen C, et al. FXR is a molecular target for the effects of vertical sleeve gastrectomy. *Nature.* 2014;509:183-188.
149. Wang PY, Caspi L, Lam CK, et al. Upper intestinal lipid trigger a gut-brain-liver axis to regulate glucose production. *Nature.* 2008;452:1012–1016.
150. Tilg H, Kaser A. Gut microbiome, obesity, and metabolic dysfunction. *J Clin Invest.* 2011;121:2126-2132.
151. Li JV, Ashrafian H, Bueter M, et al. Metabolic surgery profoundly influences gut microbial-host metabolic crosstalk. *Gut.* 2011;60:1214-1223.
152. Aron-Wisnewsky J, Doré J, Clement K. The importance of the gut microbiota after bariatric surgery. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol.* 2012;9:590-598.

153. Cani PD, Bibiloni R, Knauf C, et al. Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet-induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*. 2008;57:1470-1481.
- 154.32.- Surgery for Diabetes Type 2: what is left to be done? Murri M, Tinahones FJ. *Diabetes Surgery*. ISBN: 978-84-481-7540-55.
155. Wang GF, Yan YX, Xu N, et al. Predictive factors of type 2 diabetes mellitus remission following bariatric surgery: a meta-analysis. *Obes Surg*. 2015;25:199-208.
156. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2010;6(3):254-259.
157. Hamza N, Abbas MH, Darwish A, et al. Predictors of remission of type 2 diabetes mellitus after laparoscopic gastric banding and bypass. *Surgery for obesity and related diseases: official journal of the American Society for Bariatric Surgery*. 2011;7(6):691-696.
158. Deitel M. Update: Why diabetes does not resolve in some patients after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2011;21(6):794-796.
159. Cotillard A, Poitou C, Duchâteau-Nguyen G, et al. Type 2 diabetes remission after gastric bypass: what is the best prediction tool for clinicians? *Obes Surg*. 2014 Nov 12. [Epub ahead of print].
160. Hayes MT, Hunt LA, Foo J, et al. A model for predicting the resolution of type 2 diabetes in severely obese subjects following Roux-en Y gastric bypass surgery. *Obes Surg*. 2011;21-910-916.
161. Dixon JB, Chuang LM, Chong K, et al. Predicting the glycemic response to gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:20-26.
162. Lee WJ, Hur KY, Lakadawala M, et al. Predicting successs of metabolic surgery: age, body mass index, C-peptide, and duration score. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:379-384.
163. Still CD, Wood GC, Benotti P, et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(1):38-45.

164. Rubino F, Shukla A, Pomp A, et al. Bariatric, metabolic, and diabetes surgery: what's in a name? *Ann Surg.* 2014;259:117-122.
165. Rubino F, Shukla A, Cummings DE, et al. Refractory hyperglycemia after gastric bypass surgery: a novel subtype of type 2 diabetes? *Diabetes Care.* 2014;37:e254-e255.
166. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care.* 2012;35:1420-1428.
167. Fried M, Ribaric G, Buchwald JN, et al. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes in patients with BMI < 35kg/m²: an integrative review of early studies. *Obes Surg.* 2010;20:776-790.
168. Shimizu H, Timratana P, Shauer PR, et al. Review of metabolic surgery for type 2 diabetes in patients with a BMI <35kg/m². *J Obes.* 2012;147256.
169. Kasama K, Mui W, Lee WJ, et al. IFSO-APC consensus statements 2011. *Obes Surg.* 2012;22:677-684.
170. Reis CE, Alavarez-Leite JI, Bressan J, et al. Role of bariatric-metabolic surgery in the treatment of obese type 2 diabetes with body mass index < 35kg/m²: a literature review. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14:365-372.
171. Li Q, Chen L, Yang Z, et al. Metabolic effects of bariatric surgery in type 2 diabetic patients with body mass index < 35 kg/m². *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:262-270.
172. Lee WJ, Hur KY, Lakdawala M, et al. Gastrointestinal metabolic surgery for the treatment of diabetic patients: a multi-institutional international study. *J Gastrointest Surg.* 2012;16:45-51.
173. Cummings DE, Cohen RV. Beyond BMI: the need for new guidelines governing the use of bariatric and metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):175-181.
174. Dixon JB, Hur KY, Lee WJ, et al. Gastric bypass in Type 2 diabetes with BMI <30: Weight and weight loss have a major influence on outcomes. *Diabet Med.* 2013;30:127-134.
175. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, et al. A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg.* 2013;23:93-102.

176. Davies SW, Efrid JT, Guidry CA et al. Long-term diabetic response to gastric bypass. *J Surg Res.* 2014;190(2):498-503.
177. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al. Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA.* 2012;308:1122.
178. Parikh M, Ayoung-Chee P; Romanos E, et al. Comparison of rates of resolution of diabetes mellitus after gastric banding, gastric bypass and biliopancreatic diversion. *J Am Coll Surg.* 2007;205(5):631-635.
179. Hall TC, Pellen MG, Sedman PC, et al. Preoperative factors predicting remission of type 2 diabetes mellitus after Roux-en-Y gastric bypass surgery for obesity. *Obes Surg.* 2010;20:1245-1250.
180. Clements RH, Gonzalez QH, Long CI, et al. Hormonal changes after Roux-en Y gastric bypass for morbid obesity and the control of type-II diabetes mellitus. *Am Surg.* 2004;70:1-4.
181. Scopinaro N, Adami GF, Papadia FS, et al. The effects of biliopancreatic diversion on type 2 diabetes mellitus in patients with mild obesity (BMI 30-35 kg/m²) and simple overweight (BMI 25-30 kg/m²): a prospective controlled study. *Obes Surg.* 2011;21:880-888.
182. Kim JW, Cheong JH, Hyung WJ, et al. Outcome after gastrectomy in gastric cancer patients with type 2 diabetes. *World J Gastroenterol.* 2012;18:49-54.
183. Lee WJ, Chong K, Chen JC et al. Predictors of diabetes remission after bariatric surgery in Asia. *Asian J Surg.* 2012;35(2):67-73.
184. Ramos-Levi AM, Cabrerizo L, Matía P, et al. Which criteria should be used to define type 2 diabetes remission after bariatric surgery? *BMC Surg.* 2013;13:8.
185. Lee MH, Lee WJ, Chong K, et al. Predictors of Long-Term diabetes remission after metabolic surgery. *J Gastrointest Surg.* 2015;19:1015-1021.
186. Brethauer SA, Amino A, Ramero-Talamas H, et al. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg.* 2013;258:628-637.
187. DePaula AL, Macedo AL, Rassi N, et al. Laparoscopic treatment of metabolic syndrome in patients with type 2 diabetes mellitus. *Surg Endosc.* 2008;22:2670-8.
188. Ramos AC, Galvao N, de Souza YM, et al. Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI < 30kg/m² (LBMI). *Obes Surg.* 2009;19:307-311.

189. Marsk R, Jonas E, Rasmussen F, et al. Nationwide cohort study of postgastric bypass hypoglycaemia including 5,040 patients undergoing surgery for obesity in 1986-2006 in Sweden. *Diabetologia*. 2010;53:2307-2311.
190. Sarwar H, Chapman WH, Pender JR, et al. Hypoglycemia after roux-en-Y gastric bypass: The BOLD experience. *Obes Surg*. 2014;24:1120-1124.
191. Engstrom BE, Sundbom M, Anders K et al. Continuous glucose measuring reveals frequent and mainly unnoticed hypoglycemia after bariatric surgery. *American Diabetes Association*. June 14, 2014.
192. Lee CJ, Clark JM, Schweitzer M, et al. prevalence of and risk factors for hypoglycemic symptoms after gastric bypass and sleeve gastrectomy. *Obesity*. 2015;23:1079-1084.
193. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid-to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6:254-259.