

MÁS ALLÁ DE LA CIRUGÍA DE LA OBESIDAD: ¿PODEMOS CURAR LA DIABETES?*

JUAN J. DÍEZ

Académico de Número de la Sección de Medicina

RESUMEN

La cirugía bariátrica es un procedimiento de gran efectividad en el tratamiento de la obesidad cuyos efectos no se limitan a la pérdida de peso, sino que permiten mejorar y a veces llegar a la remisión de enfermedades concomitantes como la dislipemia, la hipertensión y la diabetes. En virtud de estos efectos recientemente se ha acuñado el término de cirugía metabólica. Los datos actualmente disponibles indican que la resolución de la diabetes tipo 2 tras cirugía bariátrica se consiguen hasta en un 98% de los pacientes, aunque estas cifras varían con la técnica quirúrgica. Entre los mecanismos aducidos para explicar la remisión de la diabetes se encuentran la pérdida de peso, pero también mecanismos independientes de la pérdida de peso. Algunos de los mecanismos independientes de la pérdida de peso incluyen cambios en la secreción y en la sensibilidad periférica a la insulina, cambios cuantitativos y cualitativos en el tejido adiposo, modificaciones en la secreción de incretinas, alteraciones en la secreción de hormonas gastrointestinales con efecto regulador del apetito y otros mecanismos que implican el microbioma y los ácidos biliares. Actualmente las sociedades científicas admiten que la cirugía metabólica en pacientes con diabetes tipo 2 está indicada en presencia de un índice de masa corporal igual o superior a 35 kg/m², especialmente si la diabetes o sus comorbilidades son difíciles de controlar con cambios en el estilo de vida y tratamientos farmacológicos. No existen, sin embargo, datos suficientes a largo plazo para recomendar de forma generalizada este tipo de cirugía en pacientes diabéticos con índice de masa corporal entre 30 y 35 kg/m². Se precisan, además, más estudios a largo plazo sobre la duración de la remisión de la diabetes tras la cirugía metabólica.

PALABRAS CLAVE

Cirugía metabólica, diabetes mellitus, remisión, incretina, pérdida de peso.

* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Doctores de España el 29 de mayo de 2013.

RESUMEN EN INGLÉS

Effects of bariatric surgery, an effective procedure in the treatment of obesity, are not limited to weight loss and are followed by an improvement and even achievement of remission of obesity associated co-morbidities, such as hyperlipidemia, hypertension and type 2 diabetes. The term metabolic surgery has been coined to refer to these effects. Currently available data indicate that resolution of type 2 diabetes after bariatric surgery is accomplished in up to 98% of patients, although this percentage varies according to the surgical procedure. Mechanisms involved in the remission of diabetes include weight loss and also weight loss-independent changes. Some of these are modifications in insulin secretion, changes in peripheral insulin sensitivity, quantitative and qualitative changes in adipose tissue, alterations in incretin secretion, alterations in the secretion of gastrointestinal hormones with appetite-regulating effects, and also other mechanisms involving the microbiome and bile acid secretion. At present, scientific societies admit that metabolic surgery is indicated in patients with type 2 diabetes and obesity, with body mass index equal or higher than 35 kg/m², especially if diabetes or its comorbidities are difficult to control with changes in lifestyle and drug therapy. There are, however, insufficient long-term data to openly recommend metabolic surgery in diabetic patients with body mass index between 30 and 35 kg/m². Moreover, further long-term studies are needed on the duration of diabetes remission after metabolic surgery.

KEY WORDS

Metabolic surgery, diabetes mellitus, remission, incretin, weight loss.

INTRODUCCIÓN

La cirugía bariátrica es un procedimiento muy efectivo en el tratamiento de la obesidad y su empleo se ha incrementado de forma notable durante los últimos años (1). En un escrutinio sobre los procedimientos bariátricos realizados en 36 países durante el periodo 2003 a 2008 se objetivó que el número de procedimientos de cirugía bariátrica que se realizan en un año en el mundo era de más de 344.000 y el número de cirujanos que realizan este tipo de operaciones era de 4.680. La mayoría de estos procedimientos, unos 220.000 anuales, se realizan en el área de Estados Unidos-Canadá. España ocupa el séptimo lugar en número de cirugías bariátricas, con 6.000, y el tercer lugar en número de cirujanos, con 400 (1).

El objetivo de la cirugía bariátrica es corregir o controlar la patología asociada a la obesidad mórbida y mejorar la calidad de vida del paciente a través de una pérdida de peso suficiente y mantenida, con un número mínimo de complicaciones. La técnica ideal ha de cumplir los siguientes requisitos: ser segura (mortalidad inferior al 1%, morbilidad inferior al 10%), útil (mantener una pérdida del sobrepeso superior al 50% en al menos el 75% de los pacientes), duradera (beneficio persistente durante al menos cinco años), reproducible por la mayoría de los cirujanos, con escasas consecuencias que limiten la calidad de vida, con pocos efectos secundarios, con escasas complicaciones a largo plazo y reversible al menos funcionalmente (2).

Clásicamente, las técnicas de cirugía bariátrica se han clasificado en procedimientos restrictivos, malabsortivos y mixtos (Tabla 1). Las técnicas restrictivas tienen como

objetivo limitar la ingesta de alimento mediante la reducción de la cavidad gástrica. Las técnicas malabsortivas introducen importantes modificaciones en la anatomía intestinal que provocan malabsorción de nutrientes. Junto a estos procedimientos clásicos en los últimos años han surgido nuevas técnicas quirúrgicas también procedimientos endoscópicos y laparoscópicos como los que aparecen reflejados en la Tabla 1.

Tabla 1
CLASIFICACIÓN DE LAS TÉCNICAS UTILIZADAS
EN LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

A) Técnicas clásicas frecuentemente utilizadas en cirugía bariátrica

Técnicas restrictivas

- Gastroplastia vertical anillada
- Gastroplastia vertical bandeada
- Banda gástrica ajustable laparoscópica
- Gastrectomía tubular

Técnicas malabsortivas

- Derivación biliopancreática de Scopinaro
- Derivación biliopancreática con cruce duodenal de Hess-Marceau-Baltasar
- Derivación biliopancreática de Larraz

Técnicas mixtas

- Bypass gástrico en Y de Roux

B) Nuevas técnicas quirúrgicas, endoscópicas y laparoscópicas

Nuevos procedimientos quirúrgicos

- Bypass duodeno-yeyunal
- Bypass duodeno-yeyunal con gastrectomía tubular
- Interposición ileal

Nuevos dispositivos endoscópicos

- Dispositivos que cambian el volumen, la forma o el tránsito gástrico
- Manguito duodeno-yeyunal intraluminal

Nuevos dispositivos laparoscópicos

- Dispositivos electrofisiológicos introducidos por laparoscopia
-

Las preferencias de los cirujanos por uno u otro tipo de procedimientos han variado en los últimos años. Como se aprecia en la Tabla 2, en el ámbito europeo se ha producido un incremento en la utilización del bypass gástrico en Y de Roux y un descenso porcentual del número de bandas gástricas ajustables, mientras que los cambios han sido opuestos entre los cirujanos norteamericanos (3). Las técnicas malabsortivas, como la

división biliopancreática, se emplean en un menor porcentaje que las dos anteriormente mencionadas. En Europa está ganando popularidad la técnica de la gastrectomía tubular, realizada en aproximadamente un 7% de pacientes (3).

Tabla 2

TENDENCIAS EN EL EMPLEO DE TÉCNICAS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA*

		Porcentaje sobre el total de cirugías bariátricas	
		2003	2008
USA-Canadá	Banda gástrica ajustable	9	44
	Bypass gástrico	85	51
Europa	Banda gástrica ajustable	64	43
	Bypass gástrico	11	39

* Datos de Torres y Rubio (2011).

RESULTADOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

Los resultados sobre la pérdida de peso son variables según las técnicas quirúrgicas (4, 5), aunque muy superiores a los obtenidos con tratamientos convencionales (Tabla 3). Uno de los hechos más destacables que la investigación clínica ha puesto de manifiesto en los últimos años ha sido que los beneficios de este tipo de cirugía no se restringen a la mera pérdida ponderal, sino que van más allá y se extienden a la mejoría de las comorbilidades que habitualmente acompañan al exceso de adiposidad. Una de las investigaciones más importantes a este respecto es el estudio SOS (*Swedish Obese Subjects*), un análisis prospectivo y controlado que incluyó más de 2.000 pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica y otros tantos obesos controles que recibieron tratamiento convencional. Los datos más recientes de este estudio indican que la cirugía bariátrica se asocia a una reducción significativa de la incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento y también de la mortalidad por causa cardiovascular (6).

Tabla 3

**RESULTADOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA
SOBRE LA PÉRDIDA PONDERAL***

	Pérdida de peso media (%)	Pérdida del exceso de peso a 3-5 años (%)
Banda gástrica ajustable	20-30	40-50
Gastrectomía tubular	20-30	50-60
Bypass gástrico en Y de Roux	25-35	60-70
Derivación biliopancreática	30-40	75

* Datos de Halperin & Goldfine (2013) y de Dixon *et al.* (2012).

La diabetes es una de las más frecuentes e importantes comorbilidades asociadas a la obesidad. A este respecto, otro estudio sueco evaluó de forma prospectiva una cohorte de pacientes obesos, de treinta y siete a sesenta años de edad, sin diabetes prevalente. Un grupo de 1.658 pacientes fueron sometidos a cirugía bariátrica, mientras que 1.771 sujetos fueron tratados de forma convencional. Con un seguimiento de hasta quince años, estos autores demostraron que la incidencia de casos nuevos de diabetes, expresada en casos por 1.000 pacientes-año, fue de 28,4 en los sujetos control y de 6,8 en los obesos tratados mediante cirugía bariátrica (7).

En el momento actual la diabetes es una enfermedad de elevada prevalencia que se asocia a importantes complicaciones clínicas que generan un enorme gasto sanitario. Las previsiones de la mayoría de los análisis epidemiológicos son de un crecimiento progresivo en los últimos años. El número de personas con diabetes actualmente en el mundo es de 366,2 millones, con una prevalencia de 8,3% (datos de 2011). Se estima que esta prevalencia ascenderá a un 9,9% en 2030, lo que implica un número de personas con diabetes de 551,9 millones. En España se estima que pasaremos de 6,3 millones de diabéticos en 2011 a 7,8 en 2030 (8).

Visto lo anterior, la posibilidad de curación de la diabetes mediante un procedimiento quirúrgico tiene un interés sanitario y social extraordinario. A continuación revisaremos los efectos de la cirugía sobre la diabetes, los mecanismos implicados en la mejoría de este trastorno metabólico, los riesgos que entrañan los procedimientos y las indicaciones de la cirugía bariátrica en el tratamiento de la diabetes.

EFFECTOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA SOBRE LA DIABETES

Estudios no controlados

Son muchos los estudios no controlados que han objetivado mejoría o resolución de la diabetes en personas obesas sometidas a cirugía bariátrica. La interpretación de los estudios individuales es difícil por los diferentes criterios de selección de pacientes, de resolución de la diabetes, elección de procedimientos quirúrgicos y tiempo de seguimiento. Un metaanálisis realizado en 2004 resume de forma adecuada la información disponible en 134 estudios con un total de 22.094 pacientes. Los resultados aparecen resumidos en la Tabla 4. Como puede apreciarse los porcentajes de resolución de la diabetes oscilan entre un 48 y un 98% y varían con la técnica quirúrgica. Como cabía de esperar son mayores con los procedimientos malabsortivos como la derivación biliopancreática que con los meramente restrictivos como la banda gástrica (9). Una actualización posterior de este metaanálisis mostró que la diabetes se resolvía en el 78% de los pacientes que se sometían a cirugía bariátrica y mejoraba en un 87%. Se confirmó que existía una relación progresiva de la resolución de la diabetes con la pérdida de peso lograda por la cirugía, siendo esta superior en los procedimientos malabsortivos (10).

Estudios controlados

Hasta la fecha sólo se han publicado tres estudios aleatorizados y controlados para evaluar los efectos de los diferentes procedimientos quirúrgicos sobre la remisión de la diabetes. El primero de ellos es un estudio australiano que incluyó 60 pacientes con índice de masa corporal (IMC) comprendido entre 30 y 40 kg/m² y con diabetes tipo 2

de menos de dos años de evolución (11). Los pacientes se dividieron aleatoriamente en un grupo de tratamiento médico convencional y otro de tratamiento quirúrgico mediante banda gástrica ajustable. Se cuantificó la tasa de remisión de la diabetes a los dos años y se consideró como parámetros de remisión la presencia de una glucemia basal inferior a 126 mg/dl y una concentración de hemoglobina A1c inferior a 6,2%, en ausencia de tratamiento farmacológico. Según estos criterios, la remisión de la diabetes se consiguió en cuatro de 30 pacientes (13%) sometidos a tratamiento convencional y en 22 de 30 pacientes (73%) tratados mediante banda gástrica.

Tabla 4

RESULTADOS DE LAS DIFERENTES TÉCNICAS DE CIRUGÍA BARIÁTRICA SOBRE LA DIABETES Y OTRAS COMORBILIDADES*

	Porcentaje de pérdida de peso	Resolución de la diabetes (%)	Resolución de la hipertensión (%)	Resolución de la dislipemia (%)
Banda gástrica ajustable	48	48	28	71
Gastroplastia vertical anillada	68	72	73	81
Bypass gástrico en Y de Roux	62	84	75	94
Derivación biliopancreática	72	98	81	100

* Datos de Buchwald *et al.* (2004).

Un segundo estudio realizado en Italia involucró a 60 pacientes, de treinta a sesenta años de edad, con IMC igual o superior a 35 kg/m² y diabetes tipo 2 de cinco o más años de evolución con mal control metabólico (hemoglobina A1c \geq 7%) (12). Los pacientes se dividieron aleatoriamente en un grupo de tratamiento médico convencional, otro de tratamiento mediante bypass gástrico en Y de Roux y otro que se sometió a derivación biliopancreática. Se consideró la remisión de la diabetes cuando la glucosa basal era inferior a 100 mg/dl y la hemoglobina A1c era inferior a 6,5%, en ausencia de tratamiento farmacológico. Al cabo de dos años de seguimiento, las tasas de remisión de la diabetes fueron de 0, 75 y 95% para los grupos de tratamiento médico, bypass gástrico y derivación biliopancreática, respectivamente.

Finalmente, un estudio norteamericano incluyó a 150 pacientes con IMC de 27 a 43 kg/m², diabetes de ocho o más años de evolución y hemoglobina A1c media de 9,2% (13). Los pacientes fueron tratados de forma aleatoria mediante tratamiento médico, bypass gástrico o gastrectomía tubular. La remisión al cabo de un año, considerada como la presencia de valores de hemoglobina A1c inferiores a 6,0% con o sin farmacoterapia, se obtuvo en el 12% de los sometidos a tratamiento médico, en el 42% de los sometidos a bypass gástrico y en el 37% de los tratados mediante gastrectomía tubular.

Aunque los estudios comentados tienen el indudable mérito de ser controlados y aleatorizados, presentan indudables limitaciones que hay que tener en cuenta. En primer lugar, el número de pacientes incluidos no es muy elevado y los tiempos de seguimiento parecen insuficientes para obtener conclusiones robustas, especialmente en lo que se refiere a la comparación de morbilidad y mortalidad entre grupos. Del análisis conjunto

puede extraerse la conclusión de que existen algunos factores que se asocian a mayores tasas de remisión de la diabetes y que incluirían el menor tiempo de evolución de la enfermedad, la edad más joven, la presencia de enfermedad más leve (menor concentración de hemoglobina A1c y ausencia de uso de insulina) y, finalmente, el mantenimiento de la pérdida de peso tras cirugía (11-13).

Un aspecto clave de este tipo de estudio es la definición de la remisión de la diabetes. Recientemente la mayoría de las sociedades científicas aceptan los criterios que figuran en la Tabla 5 (14), en los que se consideran la remisión parcial, completa y prolongada, aunque en ningún caso se habla de curación de la diabetes.

Tabla 5
CRITERIOS DE REMISIÓN DE LA DIABETES TIPO 2*

Concepto	Criterios de mejoría o remisión
Mejoría	HbA1c < 7% con tratamiento farmacológico
Remisión parcial	HbA1c no diagnóstica de diabetes (< 6,5%) Glucosa basal 100-125 mg/dl Ausencia de tratamiento farmacológico Al menos un año de duración
Remisión completa	HbA1c «normal» (< 6%) Glucosa basal < 100 mg/dl Ausencia de tratamiento farmacológico Al menos un año de duración
Remisión prolongada	Al menos cinco años de remisión

Abreviaturas: HbA1c, hemoglobina A1c.

* Según Buse *et al.* (2009).

MECANISMOS DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA EN LA MEJORÍA DEL METABOLISMO GLUCÍDICO

Pérdida de peso

Por lo general, los procedimientos no quirúrgicos para perder peso conducen a respuestas fisiológicas que se oponen a la pérdida de peso y que promueven la ganancia de peso. Estos mecanismos conducen a un aumento del apetito y a una reducción del gasto energético. De ahí la dificultad en el mantenimiento de incluso una ligera pérdida de peso mediante intervenciones en el estilo de vida y tratamientos farmacológicos. El efecto más llamativo de la cirugía bariátrica es su capacidad para evitar tales respuestas fisiológicas de ahorro energético. Las operaciones bariátricas resultan característicamente en un apetito disminuido a pesar de la reducción de la ingesta calórica (5, 15).

El tipo de técnica quirúrgica influye también en los resultados de la cirugía y en el comportamiento alimentario. Los pacientes sometidos a banda gástrica ajustable suelen reducir la ingesta de pan y de pasta. La ingesta de grasas disminuye tras cirugía de derivación biliopancreática, mientras que el bypass gástrico se acompaña de una reducción de la ingesta de dulces y grasas. Además, los pacientes sometidos a cirugía bariátrica

presentan, tras la pérdida de peso, menor sensación de hambre y mayor sensación de saciedad tras las comidas. Estos efectos podrían estar mediados a través de un aumento de la presión intraluminal sobre mecanorreceptores vagales de la pared gástrica.

En pacientes sometidos a banda gástrica ajustable laparoscópica no suele haber efectos independientes del peso sobre el control metabólico. La remisión de la diabetes tras este procedimiento tiene lugar en paralelo con la pérdida de peso y no se han descrito cambios agudos hormonales. Por el contrario, el bypass gástrico produce rápidas mejoras en la glucemia, incluso antes de que se produzca la pérdida de peso y los cambios metabólicos son superiores a los esperables por la magnitud de la pérdida de peso.

Mecanismos independientes de la pérdida de peso

Los cambios anatómicos que tienen lugar tras el bypass gástrico en Y de Roux o la derivación biliopancreática pueden tener un efecto beneficioso sobre el metabolismo de la glucosa por diferentes mecanismos (5, 16-19). Esto ha generado dos interesantes hipótesis, la del intestino proximal o anterior y la del intestino distal o posterior.

La *hipótesis del intestino proximal* sugiere que el hecho de puentear el estómago, el duodeno y el yeyuno proximal disminuye la secreción de algunas hipotéticas hormonas diabéticas que se secretan en estas áreas tras el paso de la comida, mejorando consecuentemente la resistencia a la insulina. Para evaluar el efecto del intestino proximal, Rubino y Marescaux (20) desarrollaron un estudio en ratas Goto-Kakizaki, un modelo de animales no obesos con diabetes. Sometieron a estos animales a dos intervenciones diferentes. A un grupo les excluyó el duodeno y el yeyuno proximal mediante un bypass duodenoyeyunal y a otro grupo les acortó la misma longitud de intestino, pero manteniendo intacto el intestino proximal. El grupo sometido a bypass duodenoyeyunal presentó una mejoría significativa de la diabetes a los diez días, que no se objetivó en las ratas control. Los autores proponen que el intestino proximal produce un factor con propiedades anti-incretina que se encuentra hiperactivo en el estado diabético y que la exclusión del intestino proximal evita la liberación de esta molécula prodiabética, originando una mejoría del metabolismo glucídico (20). A pesar de estos hallazgos, todavía no se ha detectado ningún mediador hormonal secretado en la parte proximal del intestino.

La *hipótesis del intestino distal* sugiere que el paso rápido de nutrientes al intestino distal estimula la secreción de hormonas con efecto incretina y, en consecuencia, mejora el metabolismo de la glucosa. Varios experimentos en roedores han intentado comprobar esta hipótesis mediante la transposición ileal, en la cual un segmento de íleon distal rico en células L es resecado y conectado proximalmente en el yeyuno. En ratas Goto-Kakizaki sometidas a esta intervención, se objetiva una mejoría en la tolerancia a la glucosa, en la sensibilidad a la insulina y en la respuesta aguda de insulina sin cambios en el peso corporal ni la ingesta alimentaria (21). El análisis inmunohistoquímico en estos animales de experimentación ha revelado un remodelado de los islotes pancreáticos y signos de neogénesis de células beta, lo cual proporciona evidencia experimental del papel crucial del intestino posterior en la resolución de la diabetes tras cirugía bariátrica.

Cambios en la secreción de insulina y en la sensibilidad a la insulina

Los factores etiopatogénicos básicos de la diabetes tipo 2 son la resistencia tisular a la acción de la insulina y la disminución de la secreción de insulina (22). En el músculo la resistencia a la insulina se manifiesta por una reducción de la captación de glucosa tras la ingesta de carbohidratos, lo que conduce a hiperglucemia postprandial, mientras que la resistencia a esta hormona en el hígado se traduce en un incremento en la producción hepática de glucosa que conduce a hiperglucemia basal.

Tanto la obesidad como la disminución de la actividad física son estados de resistencia a la insulina que, junto con factores genéticos, someten a las células beta pancreáticas, secretoras de insulina, a un estrés continuado que las obliga a incrementar la producción de insulina para compensar la deficiencia en la acción de esta hormona (22). Mientras las células beta son capaces de incrementar la producción de insulina lo suficiente como para compensar la resistencia a la insulina la tolerancia a la glucosa permanece normal. Sin embargo, al cabo del tiempo, las células beta comienzan a fracasar y se produce un incremento de los niveles glucémicos, primeramente en situación postprandial y, posteriormente, en situación basal, lo que conduce al desarrollo de una diabetes franca.

La cirugía bariátrica puede mejorar tanto la producción de insulina por la célula beta como la sensibilidad de los tejidos a la acción insulínica (17). En efecto, un estudio comparó la secreción postprandial de insulina en nueve mujeres diabéticas sometidas a bypass gástrico en Y de Roux con un grupo de diez mujeres diabéticas tratadas con dieta. En ambos grupos de pacientes se obtuvo la misma pérdida ponderal, pero la tolerancia a la glucosa sólo mejoró en las pacientes tratadas quirúrgicamente (23). Estos datos sugieren que, tras el bypass gástrico, la secreción de insulina en respuesta a la dieta oral comienza antes y alcanza picos más elevados.

La pérdida de peso se asocia también a una reducción de la resistencia a la insulina. En concreto, la restricción calórica inmediata tras cirugía bariátrica mejora la sensibilidad a la insulina antes de obtener una pérdida de peso sustancial. Algunos estudios han detectado una mejoría en la sensibilidad a la insulina en el postoperatorio temprano que se ha atribuido a la restricción calórica y a un efecto de depleción de depósitos grasos (24). A largo plazo se ha descrito una mejoría de la sensibilidad a la insulina en proporción a la pérdida de peso (24).

Un estudio reciente (25) analizó 40 pacientes obesos, de los que 17 tenían diabetes tipo 2, que fueron aleatorizados a tratamiento mediante bypass gástrico con o sin omentectomía simultánea. Se les realizó un estudio de la sensibilidad a la insulina mediante clamp euglucémico hiperinsulinémico antes de la cirugía y al cabo de un mes. Los autores encontraron que la producción hepática de glucosa y el índice de sensibilidad hepática a la insulina mejoraron en todos los sujetos, con independencia de la práctica de la omentectomía. La mejoría de estos parámetros fue más patente en los pacientes con diabetes. Se observó remisión de la diabetes en diez de los 17 participantes con diabetes previa. Estos diez pacientes mostraron los valores más bajos de producción hepática de glucosa pre y postoperatorios. Sin embargo, estos autores no objetivaron una mejoría en la sensibilidad periférica a la insulina. Se concluye, pues, que la sensibilidad hepática a la insulina mejoró al mes del bypass gástrico de forma más pronunciada en pacientes con diabetes y que esta mejoría podría ejercer influencia sobre la remisión temprana de la diabetes tras este procedimiento quirúrgico.

Rao *et al.* (26) han llevado a cabo un metaanálisis sobre los cambios en el índice de resistencia a la insulina HOMA-IR tras los procedimientos bariátricos más habituales. Sus

resultados indican que el porcentaje de reducción precoz del índice HOMA-IR, en un periodo de tiempo igual o inferior a dos semanas, fue de 33,5%. Cuando se analizaron los cambios en este parámetro al cabo de 1, 3, 6, 12 y más de 16 meses, los porcentajes de disminución fueron, respectivamente, de 46,4, 38,8, 58,6, 44,9 y 67,0%. El bypass gástrico y la derivación biliopancreática produjeron un descenso significativo de la resistencia a la insulina a las dos semanas de la cirugía. La gastrectomía tubular, por su parte, se siguió de un descenso temprano en la resistencia a la insulina en comparación con lo obtenido tras la banda gástrica ajustable laparoscópica.

Cambios en el tejido adiposo

Numerosos datos confirman que las alteraciones en el metabolismo del adipocito y los cambios en el tejido adiposo desempeñan un papel importante en la patogénesis de la diabetes tipo 2 (27). Los adipocitos de los pacientes diabéticos son resistentes al efecto antilipolítico de la insulina, lo que conduce a unas elevadas concentraciones séricas de ácidos grasos libres y a un incremento en los niveles de metabolitos lipídicos tóxicos, lo que se conoce como lipotoxicidad. Estos metabolitos tóxicos, como ceramida, diacilglicerol, ácidos grasos-coenzima A, provocan resistencia a la insulina en el músculo y el hígado. Además, el tejido adiposo de los diabéticos se encuentra en un estado de inflamación crónica y produce cantidades excesivas de citoquinas con actividad inflamatoria, tales como el factor de necrosis tumoral- α , interleuquina-6, resistina y angiotensinógeno, lo que favorece la aterosclerosis e incrementa la resistencia a la insulina. La producción de citoquinas sensibilizantes a la insulina, como la adiponectina, se encuentra, por el contrario, reducida en el estado diabético (28).

La cirugía bariátrica modifica muchas de estas alteraciones del tejido adiposo. En primer lugar, se produce una reducción de la masa adipocitaria más marcada que con los tratamientos dietéticos convencionales. El número de macrófagos en el tejido adiposo visceral se encuentra disminuido. Se han descrito también reducción en el número de estructuras coronales y en la expresión de genes quimiotácticos. La reducción de los macrófagos proinflamatorios M1 y la mejora del cociente M1/M2 indica que el estado inflamatorio mejora notablemente (29).

Los ácidos grasos libres se incrementan durante las primeras semanas por un aumento inicial de la lipólisis; sin embargo, al cabo de tres meses los niveles de ácidos grasos retornan a los valores previos a la cirugía. Otros estudios que utilizan el clamp euglucémico hiperinsulinémico han mostrado que la lipólisis y la oxidación de lípidos incrementada durante las primeras semanas se normaliza al cabo de un año (30, 31).

Son notables también los cambios en el patrón de secreción de adipocitoquinas. La reducción de los niveles de leptina y el aumento de las concentraciones de adiponectina se acompañan de una disminución del estado inflamatorio y una mejoría en la sensibilidad a la insulina. Se han descrito también reducciones de visfatina y de interleuquina-6, aunque no están claros los cambios en la secreción de resistina. Finalmente, algunos estudios han mostrado que la disminución de la leptina es superior a la esperable por la pérdida de masa grasa, lo que sugiere también un aumento en la sensibilidad a la leptina (32).

Cambios en la secreción de incretinas

El efecto incretina describe la mayor respuesta insulínica que ocurre tras la ingesta oral de glucosa frente a un incremento de glucemia comparable obtenido tras la administración intravenosa de glucosa (33). Este fenómeno, descrito hace más de cuarenta años, se debe a la acción de dos hormonas gastrointestinales conocidas como péptido similar al glucagón-1 (*glucagon-like peptide-1*, GLP-1) y polipéptido insulínico dependiente de glucosa (*glucose-dependent insulintropic polypeptide*, GIP). El GLP-1 es secretado por las células L situadas a nivel del íleon y colon, mientras que GIP es liberado a partir de las células K localizadas en el duodeno y yeyuno. Las incretinas, especialmente el GLP-1, tienen un efecto dual al incrementar la secreción de insulina y suprimir la secreción de glucagón de forma dependiente de glucosa. Ambas hormonas, GLP-1 y GIP son inactivadas rápidamente por la enzima dipeptidil peptidasa-4 (DPP-IV), presente en la circulación y en diversos tejidos (34). El estímulo para la secreción de estas hormonas es el paso de nutrientes por el intestino. Ambos péptidos actúan directamente sobre la célula beta, estimulando la secreción de insulina. Además, GLP-1 enlentece la motilidad gástrica, ayudando a controlar la glucemia postprandial, induce saciedad estimulando el sistema nervioso central y puede mejorar la sensibilidad a la insulina a nivel muscular.

El efecto incretina se halla presente en la diabetes tipo 2, aunque típicamente se encuentra disminuido. La cirugía bariátrica induce notables cambios en este sistema fisiológico. Diversos autores han demostrado que las concentraciones de GLP-1 en respuesta a comida se incrementan después del bypass gástrico (18, 35). Este aumento ocurre de forma temprana, a los pocos días tras la cirugía y persiste hasta un año. La banda gástrica ajustable, sin embargo, se ha asociado a descenso o ausencia de cambios en los niveles de GLP-1 (36).

Cambios en hormonas gastrointestinales

El péptido YY (PYY) está constituido por 36 aminoácidos y se produce en las células L del intestino distal. El PYY es cosegregado con el GLP-1 después de la ingesta de alimento. Este péptido aumenta la captación de glucosa dependiente de la insulina. Se trata, además, de una potente señal de saciedad en el sistema nervioso central. La infusión de PYY disminuye la ingesta de energía tanto en sujetos obesos como delgados.

Al igual que el GLP-1 los niveles de PYY en respuesta a la ingesta de alimento se incrementan tras el bypass gástrico y también tras gastrectomía tubular (35). Existen datos que apoyan un posible efecto de estas hormonas gastrointestinales sobre los cambios en la sensación de hambre y saciedad que tienen lugar tras la cirugía de bypass gástrico.

En otro estudio se analizó el efecto a corto plazo de la pérdida de peso lograda con tratamiento quirúrgico y con tratamiento dietético sobre los niveles de la fracción 3-36 del PYY. Los principales resultados fueron que las concentraciones de PYY3-36 se incrementan de forma marcada en respuesta a la glucosa oral tras el bypass gástrico, pero no tras lograr la misma pérdida de peso mediante tratamiento dietético (37). Estos resultados confirman que la pérdida de peso, por sí sola, no contribuye a los cambios en las hormonas gastrointestinales que se observan tras cirugía bariátrica (38).

La oxintomodulina es otra hormona gastrointestinal segregada postprandialmente por las células L del intestino delgado, junto con GLP-1 y PYY. Actúa como un agonista dual sobre los receptores de GLP-1 y de glucagón. En estudios realizados en humanos

y en roedores, la oxintomodulina disminuye la ingesta alimentaria y el peso corporal y mejora la homeostasis de la glucosa. En un grupo de mujeres sometidas a bypass gástrico los niveles de oxintomodulina estimulada por glucosa oral se incrementaron de forma significativa al mes de la cirugía con respecto a los valores prequirúrgicos. Este cambio en la respuesta de oxintomodulina no se apreció en otro grupo comparable de mujeres que perdieron peso en la misma cuantía mediante tratamiento dietético (39).

La ghrelina, un péptido de 28 aminoácidos segregado en el fundus gástrico, es una de las señales digestivas claves en la regulación del apetito y la única hormona circulante conocida que desencadena un balance energético positivo mediante la estimulación de la ingesta alimentaria. Inhibe, además, la secreción de insulina y la acción de la insulina en el hígado y estimula las hormonas contrarreguladoras. La ghrelina y sus análogos estimulan la ingesta de alimento en humanos y aumentan el peso corporal y la adiposidad en roedores (40). La pérdida de peso inducida por dieta se acompaña de un incremento en la producción de ghrelina que puede desempeñar un papel en la ganancia de peso tras la dieta y explicar en parte la menor eficacia de la dieta en el mantenimiento de la pérdida de peso en comparación con el bypass gástrico.

Cummings *et al.* (41) demostraron por vez primera que los niveles circulantes de 24 horas de ghrelina se reducían tras bypass gástrico, pero se incrementaban en sujetos de similar peso que lograron la misma pérdida de peso con dieta. Estos datos sugieren que el aumento compensador de los niveles de ghrelina tras la pérdida de peso inducida por dieta no se produce tras la pérdida de peso inducida por el bypass gástrico. Aunque se han publicado algunos resultados discordantes, la mayoría de los estudios están de acuerdo en que los niveles de ghrelina descienden o no se incrementan en proporción a la cantidad de pérdida de peso obtenida tras cirugía.

Los incrementos en los niveles de los péptidos anorexígenos contrastan con el descenso de la ghrelina. Ambos fenómenos pueden actuar junto con los cambios en las hormonas pancreáticas y adipocitarias para reducir la ingesta energética y favorecer la pérdida de peso tras el bypass gástrico. De hecho, la ghrelina atenúa el efecto anorexígeno del PYY y del GLP-1 y la coadministración de leptina con PYY3-36 incrementa el efecto anorexígeno del PYY3-36 (42).

Otros mecanismos

Se han descrito también otros posibles mecanismos implicados en la mejoría de la diabetes tras cirugía bariátrica. Se producen cambios en el microbioma y en el metabolismo de los ácidos biliares (43). Las concentraciones de ácidos biliares aumentan tras bypass gástrico y gastrectomía tubular (44). Los ácidos biliares regulan el metabolismo lipídico hepático, activan factores de transcripción nucleares que participan en el metabolismo de la glucosa y están también implicados en la regulación de la secreción intestinal de GLP-1 (45).

RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA BARIÁTRICA

La cirugía bariátrica no está exenta de riesgos. En general, la mortalidad asociada a los procedimientos bariátricos convencionales es baja y similar a la de la cirugía de la vesícula biliar (46). La mortalidad ha descendido notablemente en los últimos años y suele ser inferior al 1%, aunque varía con la técnica quirúrgica (Tabla 6) (5).

La morbilidad también varía con los procedimientos (Tabla 6). Las complicaciones más habituales son las náuseas y los vómitos y complicaciones quirúrgicas como el fallo en la línea de grapas, fistulas gastrogástricas, úlcera en el estoma, estenosis de la anastomosis, dehiscencia de la línea de grapas, dilatación de la bolsa, hernia interna con obstrucción intestinal completa o parcial, fugas anastomóticas y hernias incisionales.

Tabla 6
MORTALIDAD Y MORBILIDAD ASOCIADA A DIFERENTES
PROCEDIMIENTOS BARIÁTRICOS

	Mortalidad postoperatoria (30 días)	Morbilidad a un año
Bypass gástrico en Y de Roux	0,3-0,5	14,9
Gastrectomía tubular	0,4	10,8
Banda gástrica ajustable	0,05-0,1	4,6
Derivación biliopancreática	0,75-1,0	25,6

Síndrome de dumping

El síndrome de dumping es frecuente tras cirugía gástrica y se debe a paso rápido de alimentos al yeyuno. La frecuencia es variable, aunque puede ocurrir hasta en el 75% de los casos de bypass gástrico. Sus manifestaciones son variables y se caracteriza por la presencia de síntomas digestivos (náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea) junto con síntomas vasomotores (sudoración, palpitaciones, debilidad, mareos, rubefacción). El síndrome de dumping aparece con más frecuencia tras la ingesta de bebidas azucaradas, helados o pasteles. Se debe a una mala adaptación a la exposición rápida de quimo hiperosmolar en el intestino delgado, lo que ocasiona un movimiento de fluido del espacio intravascular hacia el espacio intestinal. Este movimiento reduce el volumen circulatorio y puede originar hipotensión sistémica y síntomas vasomotores. En la fisiopatología de este síndrome se han implicado también la absorción rápida de glucosa y la liberación de hormonas gastrointestinales (47).

Hipoglucemia hiperinsulinémica

Una complicación infrecuente, pero potencialmente grave, es la hipoglucemia hiperinsulinémica postprandial. Los pacientes tienen síntomas de neuroglucopenia debidos a descenso de la glucemia provocado por un incremento de la producción de insulina endógena. Cuando los pacientes son sometidos a tratamiento quirúrgico, es posible demostrar la presencia de nesidioblastosis, aunque en algunos casos se ha demostrado la presencia de insulinomas múltiples (48). El tratamiento inicial de esta complicación se basa en modificaciones dietéticas, disminuyendo el volumen y aumentando la frecuencia de las tomas de alimento, comenzando la comida por el alimento proteico. Se debe incrementar la ingesta de fibras solubles. Puede requerir también tratamiento farmacológico con acarbose, antagonistas del calcio, octreotide y diazóxido. En ocasiones

es preciso el tratamiento quirúrgico mediante pancreatocotomía, restricción gástrica o reversión del bypass gástrico.

Deficiencia de vitaminas y minerales

Las deficiencias de vitaminas y minerales son frecuentes e importantes en los procedimientos malabsortivos, aunque más ligeras en los procedimientos meramente restrictivos como la banda gástrica (Tabla 7). Todos los pacientes, por tanto, requieren suplementación de vitaminas y minerales de forma indefinida para evitar las consecuencias de sus deficiencias, si bien las dosis son variables según la técnica quirúrgica.

Tabla 7
DEFICIENCIAS DE VITAMINAS Y MINERALES

	Grado de deficiencia	Tipo de deficiencia
Bypass gástrico en Y de Roux	Moderado	Vitamina D, vitamina B12, fólico, Fe, Ca, Cu y Zn
Gastrectomía tubular	Moderado	Vitamina D, vitamina B12, fólico, Fe, Ca, Cu y Zn
Banda gástrica ajustable	Leve	Vitamina B12, fólico, Fe
Derivación biliopancreática	Grave	Vitaminas liposolubles, Vitamina B12, fólico, Fe, Ca, Cu y Zn

Tras el bypass gástrico las deficiencias más habituales son las de vitaminas B12, B1, C, ácido fólico y vitaminas liposolubles. La deficiencia de hierro también es frecuente y adquiere especial relevancia en mujeres premenopáusicas, por lo que se recomienda mantener una suplementación y vigilancia de los niveles de hierro y del estado hematológico de por vida. Se pueden observar también deficiencias de elementos traza como el zinc, selenio y cobre.

Las técnicas malabsortivas y mixtas conllevan un mayor riesgo de anemia por deficiencia de hierro, fólico y vitamina B12. La disminución de la secreción gástrica de ácido clorhídrico, la deficiencia de factor intrínseco y la intolerancia a alimentos ricos en hierro y vitamina B12, como las carnes, también favorecen la aparición de anemia. La derivación biliopancreática produce deficiencia de vitaminas liposolubles con mayor frecuencia que otras técnicas debido a la esteatorrea y la mezcla retrasada del bolo alimenticio con las secreciones biliopancreáticas en el tramo final del intestino delgado.

La deficiencia de calcio y vitamina D adquiere especial importancia por su repercusión en la salud ósea. Tras el bypass gástrico aumenta la resorción ósea, lo que se traduce en un incremento de los marcadores séricos de remodelado óseo. Se han descrito también pérdidas significativas de masa ósea tanto en columna lumbar como en cadera un año después de la cirugía bariátrica con empeoramiento posterior a los tres años (49).

Tras los procedimientos malabsortivos puede aparecer enfermedad ósea metabólica por reducción de la ingesta de lácteos, alimentos ricos en calcio, y malabsorción de vitamina D y calcio con el consiguiente hiperparatiroidismo secundario.

Seguimiento a largo plazo

Todos los pacientes sometidos a cirugía bariátrica deben mantener un seguimiento a largo plazo preferentemente por un equipo especializado en el tratamiento de la obesidad. Existen distintos algoritmos para el seguimiento de estos pacientes propuestos por diferentes sociedades científicas (2, 50, 51). El seguimiento es necesario para detectar y tratar a tiempo las complicaciones tardías, especialmente las deficiencias nutricionales.

Durante el seguimiento es obligado controlar los valores de glucosa, creatinina, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y hemograma. Deben realizarse también determinaciones de hierro, ferritina, vitamina B12 y ácido fólico. El metabolismo óseo debe controlarse mediante determinaciones de calcio, 25-hidroxivitamina D y parathormona. La cuantificación de albúmina y prealbúmina es también recomendable. La determinación de vitamina A, zinc y vitamina B1 es opcional. Se recomienda cuantificar la densidad mineral ósea a los 12 y 24 meses (50).

Los pacientes con diarrea crónica presentan riesgo de deficiencia de zinc y de magnesio. Las deficiencias de cobre y de selenio suelen ser subclínicas y deben descartarse en caso de anemia persistente con valores normales de hierro, fólico y vitamina B12. La deficiencia de vitamina A en raras ocasiones origina problemas oftalmológicos.

La malnutrición proteica es también una complicación potencialmente grave de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica, aunque actualmente es poco frecuente. Puede presentarse en casos de complicaciones técnicas o de incumplimiento de las recomendaciones dietéticas, y su prevalencia depende del tamaño del reservorio gástrico, del diámetro del estoma gastroyeyunal y de las longitudes del canal alimentario y del canal común y de la presencia de sobrecrecimiento bacteriano. Su tratamiento consiste en la administración de suplementos proteicos si la ingesta del paciente es inferior a 60 gramos diarios (51).

INDICACIONES DE LA CIRUGÍA METABÓLICA EN ADULTOS CON DIABETES TIPO 2

Las indicaciones de la cirugía metabólica en adultos con diabetes tipo 2 son algo diferentes de las indicaciones generales de la cirugía bariátrica para el tratamiento de la obesidad. Varias sociedades internacionales se han ocupado recientemente de establecer criterios para este tratamiento quirúrgico de la diabetes. En términos generales, estos criterios se basan en el fracaso de pérdida de peso con otros procedimientos, la inexistencia de contraindicaciones específicas, el compromiso del paciente para el seguimiento a largo plazo y en la presencia de un IMC superior a 35 kg/m² junto con comorbilidades.

Uno de los puntos de controversia más interesantes en el momento actual es si el IMC debe ser una característica dominante de la indicación quirúrgica, ya que este parámetro por sí solo no refleja adecuadamente el riesgo y el beneficio individual. Ha surgido, por tanto, un palpitante debate sobre el empleo de la cirugía metabólica en personas con obesidad clase 1, es decir, con IMC entre 30 y 35 kg/m², aunque todavía no existe una evidencia científica robusta que sustente esta indicación (3, 52, 53). La Federación

Internacional de Diabetes, por ejemplo, recomienda que debe priorizarse la cirugía en pacientes diabéticos con $IMC > 40 \text{ kg/m}^2$ o con $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ cuando la diabetes u otras comorbilidades no estén controladas con tratamiento médico óptimo. Pero también considera elegibles para esta cirugía a los pacientes con esta ausencia de control de la diabetes o las comorbilidades que presenten un $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ (54). Esta opinión, no obstante, no es compartida por todas las sociedades y grupos de expertos (55, 56).

Recientemente un grupo de sociedades científicas españolas, que incluye la Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad, Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad y la Sociedad Española de Diabetes ha planteado una propuesta de posicionamiento sobre la cirugía metabólica en la diabetes tipo 2. Esta toma de posición considera que este tipo de cirugía está indicada en pacientes con obesidad ($IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$), especialmente si la diabetes o sus comorbilidades son difíciles de controlar con cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico. Aunque los expertos de estas sociedades no recomiendan de manera indiscriminada la cirugía metabólica en la diabetes tipo 2 con IMC entre 30 y 35 kg/m^2 debido a insuficientes datos a largo plazo sobre la reducción de morbilidad cardiovascular o disminución de complicaciones microvasculares, admiten que se puede plantear su aplicación en ciertas situaciones.

En este sentido, analizando la experiencia positiva de algunas series de casos y ensayos clínicos a corto y medio plazo en la mejoría del control glucémico y de las comorbilidades asociadas, los integrantes de las sociedades mencionadas consideran que podrían ser candidatos a cirugía metabólica los pacientes con diabetes tipo 2 e IMC entre 30 y 35 kg/m^2 que cumplan los siguientes requisitos: [1] pacientes en los que, habiendo sido evaluados por un endocrinólogo en el contexto de un equipo interdisciplinar, se hayan descartado otras formas de diabetes diferentes de la diabetes tipo 2, y [2] que muestren un deterioro progresivo del control glucémico (hemoglobina A1c $> 7,5\%$) a pesar del tratamiento convencional optimizado y en los que, especialmente, coexistan otras comorbilidades mayores no controladas adecuadamente (dislipemia aterogénica, hipertensión arterial, apneas del sueño).

Los expertos consideran también que la inclusión de pacientes fuera de estos criterios debe formar parte de protocolos de investigación, confrontados a tratamientos convencionales basados en cambios en el estilo de vida y tratamiento farmacológico habitual. Finalmente estas sociedades recuerdan que las tasas de remisión de la diabetes son menores cuando el diagnóstico de la diabetes supera los diez años, el paciente recibe tratamiento con insulina y existe evidencia de escasa reserva pancreática.

CONCLUSIONES

En conclusión, en los últimos años hemos asistido a la generación de una gran cantidad de resultados experimentales y clínicos que demuestran que la cirugía bariátrica origina cambios favorables en el metabolismo de la glucosa y en los factores de riesgo cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 2. Es también indudable que los mecanismos de la mejoría de la diabetes van más allá de la mera pérdida de peso e implican cambios en las señales entero-endocrinas. Los datos son muy atractivos desde el punto de vista de la fisiopatología de la diabetes, pero también desde un punto de vista terapéutico. La cirugía metabólica podría llegar a ser, por tanto, una opción en algunos pacientes diabéticos mal controlados, con exceso de peso y con bajo riesgo quirúrgico

y así lo han empezado a reconocer muchas sociedades científicas comprometidas en el tratamiento de las personas con diabetes.

No obstante, queda mucho por aprender en esta interesante área de conocimiento. En primer lugar, no hay acuerdo sobre los criterios de selección de los pacientes. ¿Deberíamos utilizar la cirugía metabólica en los pacientes que han fracasado a los tratamientos convencionales o bien en las fases tempranas de la enfermedad para evitar sus complicaciones? ¿Deberíamos exigir un IMC superior a 35 kg/m² o es admisible la cirugía metabólica en pacientes con IMC por debajo de este valor? ¿Qué comorbilidades exigiríamos en este último caso y con qué criterios? Estas son algunas de las preguntas que todavía no tienen una respuesta unánime porque todavía nos falta evidencia científica de suficiente calidad que pueda contestarlas. Pero hay más cuestiones de debate como las que se refieren a la selección del procedimiento más adecuado para cada paciente.

Aunque se ha avanzado mucho en este campo, tampoco conocemos los efectos a largo plazo sobre la morbilidad y la mortalidad en comparación con otros procedimientos terapéuticos. Los ensayos clínicos que han mostrado mejoría y remisión de la diabetes han sido realizados en un número relativamente pequeño de pacientes y durante periodos de tiempo cortos, por lo que no ha sido posible la evaluación de la morbimortalidad a largo plazo. Los datos de que disponemos sobre mortalidad proceden de estudios no aleatorizados. Por otro lado, la diabetes es una enfermedad crónica progresiva y son todavía escasos los datos sobre la duración de la remisión de la diabetes tras la cirugía metabólica.

Las complicaciones a corto y largo plazo de la diabetes no deben quedar fuera de estas consideraciones finales. La cirugía es una opción de tratamiento en el paciente diabético y obeso, pero no debe reemplazar a los cambios en el estilo de vida ni a los tratamientos dietéticos y farmacológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Buchwald, H., Oien, D. M., «Metabolic/ bariatric surgery worldwide», 2008. *Obes Surg*, 2009; **16**: 1605-1611.
2. Rubio, M. A., Martínez, C., Vidal, O., *et al.*, «Documento de consenso sobre cirugía bariátrica». *Rev Esp Obes*, 2004; **4**: 223-249.
3. Torres, A. J., Rubio, M. A., «The Endocrine Society's clinical practice guideline on endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: commentary from an European perspective». *Eur J Endocrinol*, 2011; **165**: 171-176.
4. Halperin, F., Goldfine, A. B., «Metabolic surgery for type 2 diabetes: efficacy and risks». *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013; **20**: 98-105.
5. Dixon, J. B., le Roux, C. V., Rubino, F., *et al.*, «Bariatric surgery for type 2 diabetes». *Lancet*, 2012; **397**: 2300-2311.
6. Sjöström, L., Peltonen, M., Jacobson, P., *et al.*, «Bariatric surgery and long-term cardiovascular events». *JAMA*, 2012; **307**: 56-65.
7. Carlsson, L. J. S., 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.
8. Whiting, D. R., Guariguata, L., Weil, C., *et al.*, «IDF Diabetes atlas: global estimates of the prevalence of diabetes for 2011 and 2030». *Diab Res Clin Pract*, 2011; **94**: 311-321.

9. Buchwald, H., Avidor, Y., Braunwald, E., *et al.*, «Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis». *JAMA*, 2004; **292**: 1724-1737.
10. Buchwald, H., Estok, R., Fahrbach, K. *et al.*, «Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and meta-analysis». *Am J Med*, 2009; **122**: 248-256.
11. Dixon, J. B., O'Brien, P. E., Playfair, J., *et al.*, «Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes: a randomized controlled trial». *JAMA*, 2008; **299**: 316-323.
12. Mingrone, G., Panunzi, S., De Gaetano, A., *et al.*, «Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes». *N Engl J Med*, 2012; **366**: 1577-1585.
13. Schauer, P. R., Kashyap, S. R., Wolski, K., *et al.*, «Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes». *N Engl J Med*, 2012; **366**: 1567-1576.
14. Buse, J. B., Caprio, S., Cefalu, W. T., *et al.*, «How do we define cure of diabetes?» *Diabetes Care*, 2009; **32**: 2133-2135.
15. Benaiges Boix, D., Goday Arno, A., Pedro-Botet, J., «La cirugía bariátrica como tratamiento de la diabetes tipo 2». *Med Clín (Barc)*, 2012; **138**: 391-396.
16. Bueter, M., le Roux, C. W., «Gastrointestinal hormones, energy balance and bariatric surgery». *Int J Obesity*, 2011; **35**: S35-S39.
17. Dirksen, C., Jørgensen, N. B., Bojsen-Møller, K. N., *et al.*, «Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass». *Diabetologia* 2012; **55**: 1890-1901.
18. Rhee, N. A., Vilsbøll, T., Knop, F. K., «Current evidence for a role of GLP-1 in Roux-en-Y gastric bypass-induced remission of type 2 diabetes». *Diabetes Obesity Metab*, 2012; **14**: 291-298.
19. Perugini, R. A., Malkani, S., «Remission of type 2 diabetes mellitus following bariatric surgery: review of mechanisms and presentation of the concept of “reversibility”». *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2011; **18**: 119-128.
20. 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.
21. Patriti, A., Aisa, M. C., Anneti, C., *et al.*, «How the hindgut can cure type 2 diabetes. Ileal transposition improves glucose metabolism and beta-cell function in Goto-Kakizaki rats through an enhanced proglucagon gene expression and L-cell number». *Surgery*, 2007; **142**: 74-85.
22. De Fronzo, R. A., «From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus». *Diabetes*, 2009; **58**: 773-795.
23. Laferrère, B., Teixeira, J., McGinty, J., *et al.*, «Effect of weight loss by gastric bypass surgery versus hypocaloric diet on glucose and incretin levels in patients with type 2 diabetes». *J Clin Endocrinol Metab*, 2008; **93**: 2479-2485.
24. Camastra, S., Manco, M., Mari, A., *et al.*, «Beta-cell function in severely obese type 2 diabetic patients: long-term effects of bariatric surgery». *Diabetes Care*, 2007; **30**: 1002-1004.
25. Dunn, J. P., Abumrad, N. N., Breitman, I., *et al.*, «Hepatic and peripheral insulin sensitivity and diabetes remission at 1 month after Roux-en-Y gastric bypass surgery in patients randomized to omentectomy». *Diabetes Care*, 2012; **35**: 137-142.
26. Rao, R. S., Yanagisawa, R., Kini, S., «Insulin resistance and bariatric surgery». *Obes Rev*, 2012; **13**: 316-328.
27. Bays, H., Mandarino, L., De Fronzo, R. A., «Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach». *J Clin Endocrinol Metab*, 2004; **89**: 463-478.
28. Díez, J. J., Iglesias, P., «The role of the novel adipocyte-derived protein adiponec-

- tin in human disease: an update». *Mini Rev Med Chem*, 2010; **10**: 856-869.
29. Cancellato, R., Henegar, C., Viguerie, N., *et al.*, «Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in White adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss». *Diabetes*, 2005; **54**: 2277-2286.
 30. Karra, E., Youssef, A., Batterham, R. L., «Mechanisms facilitating weight loss and resolution of type 2 diabetes following bariatric surgery». *Trends Endocrinol Metab*, 2012; **21**: 337-344.
 31. Bradley, D., Magkos, F., Klein, S., «Effects of bariatric surgery on glucose homeostasis and type 2 diabetes». *Gastroenterology*, 2012; **143**: 897-912.
 32. Korner, J., Inabnet, W., Conwell, I. M., *et al.*, «Differential effects of gastric bypass and banding on circulating gut hormone and leptin levels». *Obesity*, 2006; **14**: 1553-1561.
 33. Nauck, M. A., Hombergere, E., Siegel, E. G., *et al.*, «Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses». *J Clin Endocrinol Metab*, 1986; **63**: 492-498.
 34. Baggio, L. L., Drucker, D. J., «Biology of incretins: GLP-1 and GIP». *Gastroenterology*, 2007; **132**: 2131-2157.
 35. Morínigo, R., Moizé, V., Musri, M., *et al.*, «Glucagón-like peptide-1, peptide YY, hunger, and satiety after gastric bypass surgery in morbidly obese subjects». *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; **91**: 1735-1740.
 36. Rubino, F., R'bib, S., del Genio, F., *et al.*, «Metabolic surgery: the role of the gastrointestinal tract in diabetes mellitus». *Nat Rev Endocrinol*, 2010; **6**: 102-109.
 37. Oliván, B., Teixeira, J., Bose, M., *et al.*, «Effect of weight loss by diet or gastric bypass surgery on peptide YY₃₋₃₆ levels». *Ann Surg*, 2009; **249**: 948-953.
 38. Bose, M., Oliván, B., Teixeira, J., *et al.*, «Do incretins play a role in the remission of type 2 diabetes after gastric bypass surgery: what are the evidence?». *Obes Surg*, 2009; **19**: 217-229.
 39. Laferrère, B., Swerdlow, N., Bawa, B., *et al.*, «Rise of oxyntomodulin in response to oral glucose after gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes». *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; **95**: 4072-4076.
 40. Wren, A. M., Seal, L. J., Cohen, M. A., *et al.*, «Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans». *J Clin Endocrinol Metab* 2001; **86**: 5992-5995.
 41. Cummings, D. E., Weigle, D. S., Frayo, R. S., *et al.*, «Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery». *N Engl J Med*, 2002; **346**: 1623-1630.
 42. Unniappan, S., Kieffer, T. J., «Leptin extends the anorectic effects of chronic PYY(3-36) administration in Ad lib fed rats». *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2008; **295**: R51-R58.
 43. Clément, K., «Bariatric surgery, adipose tissue and gut microbiota». *Int J Obesity*, 2011; **35**: S7-S15.
 44. Patti, M. E., Houten, S. M., Bianco, A. C., *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.
 45. Thomas, C., Gioiello, A., Noriega, L., *et al.*, «TGR5-mediated bile acid sensing controls glucose homeostasis». *Cell Metab*, 2009; **10**: 167-177.
 46. Eldar, S., Heneghan, H. M., Brethauer, S. A., *et al.*, «Bariatric surgery for treatment of obesity». *Int J Obesity*, 2011; **35**: S16-S21.
 47. Hammer, H. F., «Medical complications of bariatric surgery: focus on malabsorption and dumping syndrome». *Dig Dis*, 2012; **30**: 182-186.
 48. Service, G. J., Thompson, G. B., Service, F. J., *et al.*, «Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery». *N Engl J Med*, 2005; **353**: 249-254.

49. Vilarrasa, N., San José, P., García, I., *et al.*, «Evaluation of bone mineral density loss in morbidly obese women after gastric bypass: 3-year follow-up». *Obes Surg*, 2011; **21**: 465-472.
50. Heber, D., Greenway, F. L., Kaplan, L. M., *et al.*, «Endocrine and nutritional management of the post-bariatric surgery patient: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline». *J Clin Endocrinol Metab*, 2010; **95**: 4823-4843.
51. Morales, M. J., Díaz-Fernández, M. J., Caixàs, A., *et al.*, «Aspectos médicos del tratamiento quirúrgico de la obesidad». *Med Clín (Barc)*, 2012; **138**: 402-409.
52. Varela, J. E., «Bariatric surgery: a cure for diabetes?» *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2011; **14**: 396-401.
53. Lecube, A., Burguera, B., Rubio, M. A., *et al.*, «Breaking therapeutic inertia: should metabolic surgery be considered one more option for the treatment of type 2 diabetes mellitus?» *Endocrinol Nutr*, 2012; **59**: 281-283.
54. Dixon, J. B., Zimmet, P., Alberti, K. G., *et al.*, «Bariatric surgery: an IDF statement for type 2 diabetes». *Diabet Med*, 2011; **28**: 628-642.
55. American Diabetes Association, «Standards of medical care in diabetes-2011». *Diabetes Care*, 2011; **34** (suppl 1): S11-S61.
56. Logue, J., Thompson, L., Romanes, F., *et al.*, «Management of obesity: summary of SIGN guideline». *BMJ*, 2010; **340**: c154.