



## RESUMEN

### EVOLUCION DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN PACIENTES OBESOS MORBIDOS DESPUES DEL BY PASS GASTRICO

**Introducción:** La obesidad, es hoy la epidemia del siglo XXI y causa de: enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión arterial, apneas obstructivas del sueño, cáncer. Hay creciente incidencia de obesidad y Diabetes Mellitus tipo 2 a nivel mundial. Estudios observacionales sugieren que la ***cirugía bariátrica y metabólica de bypass gástrico yeyunal*** (BPGY) puede mejorar el control de la glucemia y los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes obesos

**Objetivos:** Demostrar si el bypass gástrico en Y de Roux produce mejoría o remisión de Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes obesos mórbidos. Establecer si el descenso de peso está relacionado con mejoría de glucemia, insulinemia y hemoglobina glicosilada.

**Material y Método:** Se estudiaron prospectivamente 107 pacientes, sexo femenino (73%) y masculino (27%), obesos grado II-III (mórbidos) y diabéticos tipo 2, sometidos a *bypass* gástrico en Y de Roux, desde el 2013 al 2015, con un control de dieciocho meses. Se les realizó los controles de laboratorio como glucemia, hemoglobina glicosilada, (HbA1c) Insulinemia, en el pre y postoperatorio

**Resultados:** Se produjo un descenso de peso significativo a 18 meses, en promedio de  $26,2 \pm 10,35$  kg y esto se correlacionó con una disminución estadísticamente significativa de los parámetros de laboratorio: HbA1c, glucemia e insulinemia. Al analizar los casos según sus valores de HbA1c al ingreso y post cirugía, se puede observar que todos los pacientes diabéticos 2, al ingreso presentaban una HbA1c  $<6\%$  en 21,5%; entre 6,1%-6,5%, el 17,8%, y el 60,7%, de HbA1c  $>6,5\%$  (con la medicación instaurada previamente). El postoperatorio a 18 meses el 23,4% de los casos tuvo mejoría metabólica (HbA1c  $>6,5$ ); el 52% remisión completa (HbA1c  $<6\%$ ) y el 24,3% remisión parcial (HbA1c 6,1% y 6,5%). Así el valor de remisión total de la Diabetes Mellitus tipo 2 sin medicación fue del 76,6%.

**Conclusiones:** En los casos analizados a los 18 meses post *bypass* gástrico en Y de Roux, la remisión total de la diabetes mellitus fue del 76,6%. Sólo 23,3% de peor control metabólico requirieron medicación en el postoperatorio. El descenso de la HbA1c fue el indicador de mejoría de Diabetes Mellitus tipo 2. Podemos decir que el BPGY es una técnica apropiada para el tratamiento de dicha enfermedad

## SUMMARY

### EVOLUTION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS MORBIDLY OBESE AFTER GASTRIC BYPASS

**Introduction:** Obesity, today is the epidemic of the century and cause of cardiovascular diseases, diabetes, hypertension, obstructive sleep apnea, cancer. There is increasing incidence of obesity and type 2 diabetes mellitus worldwide. Observational studies suggest that bariatric and metabolic surgery gastro-jejunal bypass (BPGY) can improve glycemic control and cardiovascular risk factors in obese patients

**Objectives:** To demonstrate whether gastric bypass Roux-Y produces improvement or remission of type 2 diabetes mellitus in morbidly obese patients. Establish whether the decrease in weight is related to improved blood glucose, insulin and glycated hemoglobin. **Material and Methods:** We prospectively 107 patients females (73%) and male (27%), obese grade II-III (morbid) and type 2 diabetes mellitus undergoing gastric bypass Roux-Y, from 2013 to 2015, with a control were studied, eighteen months. Underwent laboratory controls glucose, glycated hemoglobin (HbA1c) Insulinemia in the pre and postoperative

**Results:** There was a significant decrease in 18 months, on average  $26.2 \pm 10.35$  kg and this was correlated with a statistically significant decrease in laboratory parameters: HbA1c insulin, glucose and. In analyzing the cases according to their HbA1c values at admission and post surgery, it can be seen that all diabetic patients 2 admission would be with HbA1c <6% in 21.5%; between 6.1% to 6.5%, 17.8% and 60.7%, HbA1c >6.5% (previously instituted medication). Postoperative 18 months 23.4% of cases had metabolic improvement (HbA1c <6.5%); 52% complete remission (HbA1c <6%) and 24.3% partial remission (HbA1c 6.1% and 6.5%). Thus the value of total remission of type 2 diabetes mellitus without medication was 76.6%.

**Conclusions:** In the cases analyzed at 18 months post gastric bypass Roux-Y, total remission of diabetes mellitus was 76.6%. 23.3% only worse metabolic control postoperative medication required. The decline HbA1c improvement was the indicator of Diabetes 2. we can say that the BPGY is an appropriate technique for the treatment of this disease



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA.  
FACULTAD DE MEDICINA

EVOLUCION DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN  
PACIENTES OBESOS MORBIDOS DESPUES DEL BY PASS  
GASTRICO

Sra. Méd. Sandra Andino

Tesis Doctoral

2016



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA.  
FACULTAD DE MEDICINA

EVOLUCION DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN  
PACIENTES OBESOS MORBIDOS DESPUES DEL BY PASS  
GASTRICO

Autora

Sra. Méd. Sandra Andino

2016



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA.  
FACULTAD DE MEDICINA

EVOLUCION DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN  
PACIENTES OBESOS MORBIDOS DESPUES DEL BY PASS  
GASTRICO

**Director de Tesis**

Prof. Dr. José A. García Castellanos

2016



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CÓRDOBA.  
FACULTAD DE MEDICINA

EVOLUCION DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 EN  
PACIENTES OBESOS MORBIDOS DESPUES DEL BY PASS  
GASTRICO

**Comisión Asesora de Tesis Doctoral**

Prof. Dr. Rodolfo Bielohercovzky

Prof. Dr. José Cooke

Prof. Dr. Pablo Fragueiro

2016

## **Dedicatoria**

A mi querida hija María Laura por su amor incondicional, acompañamiento y apoyo permanente, quien me inspira todos los días de mi vida.-

A la memoria de mis padres.

A mi sobrina Malena por estar siempre.



## **Agradecimientos**

A mis maestros Prof. Dres. José M. Araya, José A. García Castellanos, José A. Cooke, con quienes aprendo día a día.

Al Prof. Dr. Pablo Fragueiro y Prof. Dr. Rodolfo Bielohercovzki por su acompañamiento durante este trabajo de Tesis.

Al Dr. Jorge Clariá por sus enseñanzas.

A mis instructores de Clínica Dres. Ernesto Mc Loughlin, Eduardo Conci, Marcelo Ruscullada.

A mis compañeros de trabajo: Lic. Mónica Lukasiewicz, Dr. Gustavo Matus, Dr. Luis Agüero, Dr. Gonzalo Zurita y residentes de Cirugía del Sanatorio Mayo con quienes comparto esta actividad vocacional de ser médico.

A mi amiga Lic. Laura González por acompañarme en esta hermosa tarea del tratamiento de la obesidad.

A mi editor de Tesis Alfredo Benito por su dedicación permanente.

A mis queridos pacientes que fueron mi inspiración para realizar este trabajo.

## Índice General

Resumen  
Summary  
Dedicatoria  
Agradecimientos  
Índice general  
Índice de tablas  
Índice de figuras  
Abreviaturas  
Palabras clave  
Keywords

### CAPÍTULO I

Introducción ..... 1

### CAPÍTULO II

Hipótesis – Objetivos ..... 5  
2.1 Hipótesis ..... 6  
2.2 Objetivos ..... 6  
2.2.1 General ..... 6  
2.2.2 Secundarios o Específicos ..... 6

### CAPÍTULO III

Marco teórico ..... 7  
3.1 Diabetes Mellitus ..... 8  
3.1.1 Definición ..... 8  
3.1.2 Historia natural ..... 9  
3.1.3 La Diabetes en la Argentina ..... 13  
3.1.4 Epidemiología de la Diabetes ..... 13  
3.1.5 Incidencia y Prevalencia de la Diabetes Mellitus ..... 15  
3.1.6 Clasificación y Diagnóstico de Diabetes ..... 15  
3.1.7 Diabetes Mellitus tipo 2 ..... 16  
3.1.8 Diagnóstico de DM en individuos asintomáticos ..... 18  
3.1.9 Etiopatogenia de la Diabetes Mellitus tipo 2 ..... 19  
3.1.10 Laboratorio en DM2 ..... 23  
3.1.10.1 Glucemia ..... 23  
3.1.10.2 Prueba de tolerancia a la glucosa oral ..... 23  
3.1.10.3 Hemoglobina glicosilada ..... 25  
3.1.10.4 Insulina ..... 26  
3.2 Obesidad Mórbida ..... 28  
3.2.1 Epidemiología de la obesidad ..... 28  
3.2.2 Prevalencia de la obesidad mórbida ..... 30  
3.2.3 Desigualdades sociales y obesidad ..... 31

3.2.4 Resistencia a la insulina y síndrome metabólico como causa de DM2	31
3.2.4.1 Causas de resistencia a la insulina	32
3.2.4.2 Etiopatogenia de la resistencia a la insulina	33
3.2.4.3 Resistencia a la insulina y obesidad	36
3.2.5 Síndrome metabólico como expresión clínica de la resistencia a la insulina	38
3.2.5.1 Obesidad central, abdominal o visceral, elemento cardinal del SM	40
3.2.5.2 Tratamiento de la resistencia a la insulina	41
3.2.5.3 Tratamiento Farmacológico de la Insulinorresistencia	43
3.2.6 Manejo de la obesidad en diabéticos tipo 2 / Recomendaciones ADA 2016	45
3.3 Cirugía Bariátrica y Metabólica	48
3.3.1 Cirugía bariátrica	48
3.3.1.1 Resultados clínicos	49
3.3.1.2 Evolución de la DM postcirugía bariátrica	49
3.3.2 Cirugía metabólica	50
3.3.2.1 Efectos fisiológicos de la cirugía metabólica	52
3.3.2.2 Cambios en las hormonas intestinales	53
3.3.2.2.1 Grelina	53
3.3.2.2.2 Péptido YY	53
3.3.2.2.3 Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)	54
3.3.2.2.4 Péptido inhibidor gástrico (GIP)	55
3.3.2.2.5 Otras hormonas	55
3.3.2.3 Cambios neurales	56
3.3.2.4 Flora intestinal	56
3.3.2.5 Ácidos biliares	57
3.3.2.6 La teoría antiincretínica: la diabetes como una enfermedad intestinal quirúrgica	57
3.3.3 Fisiopatología de los distintos tipos de cirugía metabólica y sus efectos	58
3.3.3.1 Banda gástrica laparoscópica	58
3.3.3.2 Gastrectomía vertical en manga	59
3.3.3.3 Bypass gástrico en Y de Roux	60
3.3.4 Bypass gástrico metabólico	61
3.3.5 Otras técnicas	64
3.3.5.1 Derivación biliopancreática	64
3.3.5.2 Bypass duodeno yeyunal	65
3.3.6 Estado de la diabetes postcirugía bariátrica	65
3.3.7 ¿Por qué elegir el bypass gástrico para el tratamiento de la DM2?	66

CAPÍTULO IV	
Material y Métodos	68
4.1 Diseño	67
4.2 Población	68
4.3 Muestra	68
4.4 Criterios de selección de la muestra	69
4.5 Criterios de inclusión	69
4.6 Criterios de exclusión	69
4.7 Recolección de Datos	69
4.8 Variables	60
4.9 Método estadístico	74
4.10 Consentimiento informado – información al paciente	74
CAPÍTULO V	
Resultados	75
5.1 Distribución según sexo	75
5.2 Distribución por edad	75
5.3 Medicación previa	76
5.4 Análisis de variables al ingreso y a los 18 meses	77
5.4.1 Glucemia	78
5.4.2 Hemoglobina glicosilada	79
5.4.3 Insulinemia	80
5.4.4 Peso	82
5.4.5 Índice de masa corporal	83
5.5 Resultados de acuerdo a los objetivos planteados	84
5.5.1 Glucemia	85
5.5.2 Hemoglobina glicosilada	85
5.5.3 Insulinemia	86
5.5.4 Peso	86
5.5.5 Índice de masa corporal	87
5.6 Resultados del descenso de peso	87
5.7 Análisis de los casos de remisión o mejoría metabólica de la DM2 según los valores de HbA1c al ingreso	90
5.8 Descenso global de la HbA1c (>6,5%) comparando entre pre y postcirugía	93
5.9 Análisis del descenso global de HbA1c	95
CAPÍTULO VI	
Discusión	96
6.1 Obesidad y cirugía bariátrica y metabólica	96
6.2 Organizaciones internacionales que reglamentaron la cirugía bariátrica para el tratamiento de la DM2	98
6.3 Indicaciones de cirugía bariátrica y metabólica	99

6.4 Mejoría de los parámetros de laboratorio post -cirugía bariátrica	100
6.5 Criterios de remisión de diabetes mellitus tras cirugía bariátrica/metabólica	102
6.6 Factores predictores de remisión	104
6.6.1 Situación de las no remisiones	107
CAPÍTULO VII	
Conclusiones	109
CAPÍTULO VIII	
Bibliografía	110
CAPÍTULO IX	
Anexos	126
9.1 Consenso para el tratamiento de dm con cirugía bariátrica	127
9.2 Consentimiento informado – información al paciente	130

## Índice de tablas

Tabla 1: Clasificación etiológica de la diabetes	16
Tabla 2: Criterios Diagnósticos de DM	17
Tabla 3: Factores de Riesgo de DM	19
Tabla 4: Patogénesis de la DM 2	23
Tabla 5: valores límite de índice de masa corporal en Kg/m <sup>2</sup> y categorías	28
Tabla 6: resultados clínicos según tres procedimientos bariátricos	49
Tabla 7: efectos fisiológicos y glucémicos de otras hormonas	55
Tabla 8: efecto fisiológico de dos técnicas bariátricas	56
Tabla 9: efectos de la microbiota y fisiológicos de la BPGYR	56
Tabla 10: distribución de casos según rango etario (n=107)	76
Tabla 11: distribución de casos según índice de masa corporal, insulinemia, glucemia, peso y HbA1C al ingreso y a los 18 meses (n=107)	77
Tabla 12: valores promedio ± error estándar para glucemia pretratamiento	78
Tabla 13: valores promedio ± error estándar para glucemia a 18 meses	78
Tabla 14: valores promedio ± error estándar para HbA1c pretratamiento	79
Tabla 15: valores promedio ± error estándar para HbA1c a 18 meses	80
Tabla 16: valores promedio ± error estándar para insulinemia al ingreso	80
Tabla 17: valores promedio ± error estándar para insulinemia a 18 meses	81
Tabla 18: valores promedio ± error estándar para peso pretratamiento según sexo	82
Tabla 19: valores promedio ± error estándar para peso postratamiento según sexo	82
Tabla 20: valores promedio ± error estándar para índice de masa corporal pretratamiento según sexo	83
Tabla 21: valores promedio ± error estándar para índice de masa corporal postratamiento según sexo	84
Tabla 22: Diferencias entre variables al ingreso y control postoperatorio a 18 meses de los casos analizados (n=107)	87
Tabla 23: valores de HbA1c pretratamiento y control a 18 meses para casos de HbA1c >6,5% al ingreso sin remisión (n=23)	92

Tabla 24: Diferencias según valores promedio de HbA1c entre grupos de remisión en el control postoperatorio a 18 meses de los casos analizados. (n=107)	.....	93
Tabla 25: datos descriptivos para peso, al ingreso y al control a los 18 meses	.....	94

## Índice de figuras

Figura 1: Casos de obesidad, síndrome metabólico y DM (en millones de personas) en 2000 y predicciones para el 2030.	30
Figura 2: influencia de la alimentación materna en la obesidad de la descendencia.	30
Figura 3: procesos del tejido adiposo visceral asociados a RI.	38
Figura 4: métodos de evaluación de la RI en humanos.	39
Figura 5: criterios diagnósticos del SM, según diferentes Consensos.	40
Figura 6: indicaciones de cirugía bariátrica según diferentes Consensos.	51
Figura 7: teoría diabetógena y antidiabetógena.	58
Figura 8: diferencias en el perfil del paciente sometido a cirugía bariátrica o cirugía metabólica.	63
Figura 9: algoritmo de tratamiento para DM2, aprobada en junio de 2016 por los delegados del Consenso de DM y Cirugía.	64
Figura 10: Diagrama box-plot que compara los cambios promedio en la HbA1c entre la cirugía y tratamientos médicos en relación al estilo de vida en los primeros informes de los 11 estudios randomizados publicados hasta la fecha (arriba). Abajo, gráfico de puntos de referencia comparando con los niveles de finales de HbA1c después de la cirugía en cada uno de los 11 estudios randomizados analizados.	67
Figura 11: distribución de la muestra según sexo, los valores se expresan en frecuencias y porcentajes (n=107).	75
Figura 12: histograma de distribución de la muestra según edad. (n=107)	76
Figura 13: distribución de la muestra según medicación previa, los valores se expresan en frecuencias y porcentajes (n=107).	77
Figura 14: distribución para la media glucemia pretratamiento. (n=107)	78
Figura 15: distribución para la media glucemia a 18 meses postratamiento. (n=107)	79
Figura 16: distribución para la media HbA1c pretratamiento. (n=107)	79
Figura 17: distribución para la media HbA1c postratamiento. (n=107)	80



Figura 18: distribución para la media para insulinemia pretratamiento. (n=107)	81
Figura 19: distribución para la media para insulinemia a 18 meses. (n=107)	81
Figura 20: distribución para la media para peso pretratamiento. (n=107)	82
Figura 21: distribución para la media para peso postratamiento. (n=107)	83
Figura 22: distribución para la media para índice de masa corporal pretratamiento. (n=107)	83
Figura 23: distribución para la media para índice de masa corporal postratamiento. (n=107)	84
Figura 24: gráfico comparativo de mejoría en los valores de glucosa en sangre postratamiento vs pretratamiento en pacientes obesos diabéticos. (n=107)	85
Figura 25: gráfico comparativos de mejoría en los valores de HbA1c de los casos analizados en el pre y postratamiento. (n=107)	85
Figura 26: gráfico comparativo de mejoría en los valores de insulinemia en sangre postratamiento vs pretratamiento en pacientes obesos diabéticos. (n=107)	86
Figura 27: gráfico comparativo para disminución de peso postratamiento vs pretratamiento en pacientes obesos diabéticos. (n=107)	86
Figura 28: gráfico comparativo de mejoría en los valores de índice de masa corporal postratamiento vs pretratamiento en pacientes obesos diabéticos. (n=107)	87
Figura 29: Cuadros comparativos de remisión y mejoría metabólica para DM de los casos analizados en el pre y postratamiento. (n=107)	88
Figura 30: comparación de datos al ingreso y control a los 18 meses de valores de HbA1c de los casos analizados. (n=107)	89
Figura 31: comparación de datos al ingreso y control a los 18 meses de valores de HbA1c para pacientes con valores de HbA1c <6%. (n=23)	90
Figura 32: comparación de datos al ingreso y control a los 18 meses de valores de HbA1c para pacientes con valores de HbA1c del 6% al 6,5%. (n=19)	91
Figura 33: comparación de datos al ingreso y control a los 18 meses de valores de HbA1c para pacientes con valores de HbA1c >6,5%. (n=65)	92

Tabla 23: valores de HbA1c pretratamiento y control a 18 meses para casos de HbA1c >6,5% al ingreso sin remisión (n=23)	.....	92
Figura 34: gráfico comparativo de mejoría en los valores de HbA1c >6,5% de los casos analizados en el pre y postratamiento. (n=107)	.....	93
Figura 35: distribución de casos según peso al ingreso y en el control a 18 meses postoperatorio. (n=107)	.....	94
Figura 36: criterios de remisión para DM2.	.....	103
Figura 37: características más relevantes de los principales estudios relacionados con la remisión de la DM2 tras cirugía bariátrica.	.....	104

## **Abreviaturas**

ADA: Asociación Americana de Diabetes

BPGYR: *Bypass* gástrico en Y de Roux

Col HDL: del inglés *cholesterol High Density Lipoprotein*, colesterol - lipoproteína de alta densidad)

Col LDL: del inglés *cholesterol Low Density Lipoprotein*, colesterol lipoproteína de baja densidad

DBP: derivación Biliopancreática

DM: Diabetes Mellitus

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2

ECV: enfermedad cardiovascular

EHNA: Esteatohepatitis no alcohólica

FNT: factor de necrosis tumoral

GIP: péptido inhibidor gástrico

GLP-1: Péptido glucagón *like*

GLUT4: del inglés *glucose transporter type 4*, proteína transportadora de glucosa.

GVM: gastrectomía vertical en manga

HbA1c: Hemoglobina glucosilada o glicosilada

HTA: Hipertensión arterial

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

IG: intolerancia a la glucosa

IMC: Índice de masa corporal

IRS-1: sustrato 1 del receptor de insulina

LDH: lactato dehidrogenasa

MAP-K: del inglés *Mitogen-Activated Protein Kinases*, o proteína quinasas activadas por mitógenos.

PCR: Proteína C Reactiva

PPAR: del inglés *peroxisome proliferator-activated receptor*, receptor activado de proliferación de los peroxisomas

PTOG: prueba de tolerancia a la glucosa

PYY: polipéptido tirosina tirosina

RI: Resistencia a la Insulina

SAOS: Síndrome de apnea obstructiva del sueño

SM: Síndrome Metabólico

TG: Triglicéridos

TGA: tolerancia a la glucosa alterada

**Palabras clave**

Diabetes Mellitus 2

Síndrome Metabólico

Obesidad Mórbida

Cirugía Bariátrica

Cirugía Metabólica

Bypass Gástrico en Y de Roux

Hemoglobina glicosilada

**Keywords**

Diabetes Mellitus type 2

Metabolic syndrome

Morbid obesity

Bariatric surgery

Metabolic surgery

Gastric Bypass Roux-Y

Glycated hemoglobin

# **CAPÍTULO I**

## **Introducción**

La obesidad, considerada hoy como la epidemia del siglo XXI, es una enfermedad compleja de origen multifactorial con importantes influencias genéticas y ambientales.<sup>1</sup> La ingesta copiosa de alimentos ricos en calorías y la disminución del gasto energético, aumenta los depósitos de grasa y modifica el mecanismo de control del apetito en estos pacientes.

Esta patología contribuye al desarrollo de una serie de condiciones que amenazan la vida, entre las que se encuentran: enfermedades cardiovasculares, DM, hipertensión arterial, apneas obstructivas del sueño, litiasis vesicular, infertilidad, cáncer de endometrio, mama y colon.<sup>2-5</sup>

La creciente incidencia de la obesidad asociada a DM2 a nivel Mundial es ampliamente reconocida como una de las amenazas más desafiantes para la salud pública.<sup>6</sup>

Pero lo más importante es la prevención para evitar la enfermedad; cada vez hay mayor prevalencia de obesidad en niños en el mundo debido a la ingesta de alimentos con alto contenido energético (comida chatarra) y al sedentarismo (por el uso de videojuegos, controles remotos, falta de actividad física reglada, todos elementos de la vida moderna).<sup>2,4</sup>

La **obesidad** es, sin dudas, un problema que debe ser enfrentado. El riesgo a desarrollar enfermedades es desproporcionadamente alto si lo comparamos con individuos de peso normal, como así también la morbimortalidad que produce.<sup>5</sup>

Sabemos que la **DM** no controlada conduce a complicaciones microvasculares y macrovasculares, como el infarto de miocardio, el accidente cerebrovascular, la catarata y ceguera, neuropatías y fallo renal.<sup>4,5</sup>

La meta actual del tratamiento médico es detener la progresión de la enfermedad mediante la reducción de hiperglucemia, hipertensión, dislipemia y otros factores de riesgo cardiovasculares.<sup>7</sup>

A pesar de la mejoría en la farmacoterapia, menos del 50% de los pacientes con moderada a severa DM 2 alcanzan y mantienen umbrales terapéuticos, particularmente para el control de la glucemia.<sup>8</sup>

Estudios observacionales sugieren que la **cirugía bariátrica y metabólica** puede mejorar rápidamente el control de la glucemia y los factores de riesgo cardiovasculares en pacientes obesos severos con DM2.<sup>9,10,11</sup>

En el año 1902 Bayliss y Starling describieron una conexión entre el intestino y el páncreas, cuando demostraron que extractos de mucosa intestinal contenían un factor que denominaron secretinas, que actúa a través del torrente sanguíneo estimulando la secreción pancreática. En 1979, Creutzfeld definió a estas hormonas gastrointestinales que estimulan la secreción de insulina como **INCRETINAS**. A esta conexión entre el intestino y los islotes pancreáticos se denominó “Eje Entero Insular”.<sup>12,13</sup>

El **bypass Gástrico** aumenta la liberación de GLP-1 (péptido glucagón like) que mejora la insulinoresistencia, se mantiene elevado aún al año de realizada la cirugía. La Gastrectomía Vertical en Manga también produce un incremento del GLP-1 a pesar de que no haya exclusión duodenal.<sup>14</sup>

Según el Consenso de la Asociación Americana de Diabetes<sup>15</sup> (ADA) y la Asociación Europea para el estudio de la Diabetes<sup>16</sup> se recomienda usar terapia farmacológica (Metformina), junto a cambios en estilo de vida desde el diagnóstico de DM2.

La meta del control glucémico es mantener una HbA1c (hemoglobina glucosilada) por debajo del 7%.<sup>17</sup>

La ADA planteó, en 2009,<sup>15</sup> que la indicación de cirugía bariátrica debe ser considerada en diabéticos con IMC  $>35 \text{ Kg/m}^2$ , si el control glucémico es difícil de conseguir con cambios de estilo de vida y medicación, especialmente en presencia de otros factores de riesgo mayores de enfermedad cardiovascular.<sup>18</sup> El Dr. Rubino<sup>11</sup>, jefe del programa de Cirugía Metabólica Gastrointestinal del *New York Presbiterian Hospital*, hace referencia a las guías de la IDF (Federación Internacional de Diabetes) de que la cirugía bariátrica está indicada en pacientes DM2 con IMC  $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$ , y en aquellos con IMC entre 30 y  $35 \text{ Kg/m}^2$  si su DM no puede ser controlada medicamente o por cambios en el estilo de vida, y más aún si tienen historia de factores de riesgo cardiovasculares como hipertensión arterial, hiperlipidemia y ataques cardíacos.

Teniendo en cuenta que la DM2 aumenta los costos de salud en los pacientes obesos mórbidos y con síndrome metabólico, como fue observado en el *American Diabetes Association Meeting*: Costo de vida por DM basado en la edad al momento del diagnóstico; a la edad de 50 Años el costo de vida es de 172000 dólares (igual a 7 *Bypass* Gástricos), y a la edad de 30 años el costo de vida es de aproximadamente 300 mil dólares (igual a 12 *bypass* Gástricos).<sup>15</sup>



### ***Es importante definir el concepto de cirugía metabólica.***

En 1978 Buchwald y Varco<sup>9,19</sup> precisaron el concepto de cirugía metabólica definiéndola como “*la manipulación operacional de un órgano o sistema normal para lograr un resultado biológico que suponga una ganancia de salud*”.

En la década de 1990, el auge en el número de intervenciones bariátricas, destinadas a reducir el peso corporal en pacientes con obesidad mórbida, permitió comprobar como además de descender de peso, mejoraban otras comorbilidades, entre ella la DM2. Buchwald<sup>9,19</sup> en 2004 publicó un metaanálisis de 22000 pacientes operados, y constató la mejoría de la DM2 en el 86%, y la resolución global del 78,1%. Además apuntó que la hiperlipidemia se reducía más del 70%, la HTA mejoraba en el 78,5% y se resolvía en 61%, y en el 85,7% disminuía o desaparecía el SAOS (Síndrome de Apnea Obstruktiva del Sueño). “Se reforzaba así el ***concepto de cirugía metabólica*** como aquella destinada a resolver no solo la obesidad, sino también la DM y otros factores cardiometabólicos”.

La cirugía metabólica permite mejorar el metabolismo de la glucosa y la resistencia a la insulina principalmente gracias a la pérdida ponderal originados por los cambios anatómicos en la técnica quirúrgica. Sin embargo, las observaciones de que la normalización de la glucemia ocurría precozmente a los pocos días de la intervención, antes de alcanzar una pérdida de peso significativa, y el hecho de que en sujetos sin obesidad mórbida (IMC<40) se observa esta mejoría, favorecieron la hipótesis de que existían otros mecanismos antidiabéticos, independientemente de la variación de peso, debidos probablemente a la reconfiguración del tracto gastrointestinal propio de las técnicas derivativas.<sup>10,19</sup>

Luego de revisar todos los estudios estadísticos mundiales que muestran la resolución de la DM2 con el *bypass* Gástrico y Manga Gástrica, en un 80% en menos de dos años de seguimiento, y 74,6% con más de dos años de seguimiento, así como la corrección de otros factores de riesgo como HTA, dislipemia que aumentan la morbimortalidad en estos pacientes, y observando que la mortalidad por cirugía bariátrica es de 0,28%, igual a la de la colecistectomía por videolaparoscopia,<sup>1,15,17,20,21</sup> nosotros queremos mostrar si nuestros pacientes obesos mórbidos tuvieron la misma evolución luego de que se les practicó la cirugía de *bypass* gástrico, en la mejoría de la DM2. Se eligió el *bypass* gástrico para este estudio porque la mayoría de los metaanálisis<sup>6,9,10,11,17</sup> han analizado los cambios de la DM2 aparecidos tras la realización de ésta técnica quirúrgica restrictiva y malabsortiva.

## **CAPÍTULO II**

### **Hipótesis - Objetivos**

## **2.1 Hipótesis**

La cirugía Bariátrica de *bypass* gástrico, realizado en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con Obesidad Mórbida, podría producir remisión o curación de la enfermedad.

## **2.2 Objetivos**

### **2.2.1 General**

- Demostrar si la cirugía bariátrica de *bypass* gástrico en Y de Roux (BPGYR), produce mejoría, remisión o curación de la Diabetes Mellitus tipo 2 en pacientes obesos mórbidos.

### **2.2.2 Secundarios o Específicos**

- Determinar valores de glucemia, insulinemia y HbA1c (hemoglobina glucosilada) pre y post tratamiento.
- Cuantificar el peso e índice de masa corporal pre y post tratamiento.
- Establecer si el descenso de peso está relacionado con la modificación de los valores de glucemia, insulinemia y HbA1c.

## **CAPÍTULO III**

### **Marco teórico**

### 3.1 Diabetes Mellitus

La DM se ha transformado en uno de los principales problemas de salud debido a su alta y creciente prevalencia, su contribución al desarrollo de patologías vasculares crónicas y su elevada mortalidad<sup>22,23</sup>. Es considerada una epidemia mundial y, como tal, requiere la adopción de medidas para su prevención y control.<sup>23,24</sup> En el 2006 la Organización de las Naciones Unidas reconoció a esta enfermedad crónica no transmisible como un serio problema de salud pública, incentivando a la comunidad y a los organismos sanitarios a adoptar medidas orientadas a la prevención y pesquisa de DM, a la adecuada intervención de los pacientes con DM, y a la prevención de las complicaciones crónicas de la enfermedad<sup>25</sup>.

#### 3.1.1 Definición

La DM comprende un grupo de enfermedades metabólicas de distinta etiología que se caracteriza por hiperglucemia originada por defectos en la secreción y/o acción de la insulina. En su desarrollo hay varios factores patogénicos que incluyen trastornos genéticos, autoinmunes, ambientales y otras anomalías que provocan diferentes grados de alteración en las células beta del islote de Langerhans pancreático, con la consecuente deficiencia en la secreción de insulina, y distintos grados de resistencia a la hormona, alterando la respuesta tisular a la acción insulínica. En muchos casos ambos mecanismos coexisten<sup>26</sup>.

Según otros autores, la DM es un grupo de enfermedades metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastorno del metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en la acción de la misma o en ambos.<sup>20</sup>

Los síntomas clásicos de la hiperglucemia incluyen poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, que con frecuencia son leves o están ausentes. Este hecho puede retardar hasta por varios años el diagnóstico de DM, dando tiempo a que se desarrollen daños provocados por la elevación mantenida de la glucemia subclínica. Esto determina que se encuentren complicaciones al momento del diagnóstico. Además la hiperglucemia severa puede desencadenar cuadros agudos graves como cetoacidosis, o síndrome hiperosmolar no cetósico, los cuales, sin una intervención adecuada, pueden ser de riesgo vital<sup>26</sup>.

La hiperglucemia crónica produce disfunción y daño permanente de diversos órganos, resultando en complicaciones específicas de la DM: retinopatía que puede llegar a la

ceguera; nefropatía que puede conducir a enfermedad renal terminal; neuropatía con riesgo de úlceras en los pies, como la artropatía de Charcot y las amputaciones, compromisos autonómicos, gastrointestinales, genitourinario y cardiovascular. Además los pacientes con DM tienen mayor incidencia y gravedad de enfermedad arterial periférica, cerebrovascular y coronaria, siendo esta última la principal causa de mortalidad asociada a DM<sup>15,27</sup>.

### ***3.1.2 Historia natural***

La historia del hombre comienza con la escritura, en la Mesopotamia, unos 3200 años aC, lo anterior a la escritura se sitúa dentro del campo de la Prehistoria que dan testimonio del hombre en la tierra, aunque la Biología y la Genética también pueden emplearse en este sentido. Era ya conocida antes de la era cristiana. En el manuscrito descubierto por Ebers en Egipto se refieren a orinas abundantes, siendo la primera vez que se menciona el síntoma principal de la DM. Demetrio de Apamea (270 aC.), creó la denominación DM, que quiere decir "atravesar", porque el líquido no se queda en el organismo (excesiva orina), sino que pasa como a través de un tubo. Siglos después, en su obra "De Medicina" Celso (30 aC.) conoce ya dos principios fundamentales del tratamiento de la DM: la dieta y el trabajo muscular.<sup>28</sup>

En efecto un genotipo caracterizado por responder con altos niveles de insulina frente al estímulo del alimento puede haber sido un factor de selección positiva. En aquellas épocas, la alimentación no tenía el ritmo horario de la actualidad, se comía cuando se podía, y se podía cuando había pieza de caza, ya que se presume que nuestros antecesores fueron cazadores antes que agricultores. La alimentación podría tener entonces grandes intervalos entre comida y comida, y el individuo que asimilara la mayor cantidad de alimentos y lo pudiera destinar para depósito de la energía, tendría sin dudas mayores posibilidades de sobrevivir en un medio caracterizado por la ausencia de reservorios de comidas.<sup>28</sup>

El genotipo de la DM no insulino dependiente tiene estas cualidades: en la etapa pre clínica o clínica, el individuo genéticamente determinado responde a la carga de alimentos con una exagerada respuesta insulínica que determina, en gran proporción de casos la aparición de obesidad con diagnóstico previo al de la enfermedad de base. Es válido sospechar entonces que el genotipo de DM ha sido un factor de selección positivo y que los individuos que lo poseían presentaban un depósito energético de mayor magnitud para sobrevivir.<sup>29,30</sup>

Allen divide la historia de la diabetes en cuatro grandes períodos: un primer período antiguo; un segundo período, de diagnóstico; un tercer período de tratamiento empírico y un cuarto experimental, de tratamiento efectivo.<sup>28</sup>

Los documentos más importantes de esta época (primer período va desde 1500 aC. hasta el 1675 de nuestra era) se caracteriza por no diferenciar entre todos los estados poliúricos, por lo que la DBT sería confundida con otras enfermedades. Entre estos documentos donde se mencionan cuadros compatibles con diabetes está el papiro de Ebers, el Ayur-Veda de Susruta y el tratado de Chang-Chunking, todos de la era pre cristiana.<sup>28</sup>

Ya en nuestra era, Aulus Cornelius Celsus, conocido por su descripción de los fenómenos inflamatorios, y Aretarios de Kappadoki, médico griego de la escuela neumática que vivió en Roma entre el año 120 y 200, dan a la enfermedad el nombre que actualmente lleva, en relación con la palabra griega *diabaineim*, que significa “atravesar”; precedidos por Escribonio, quien en el año 47 describe la “enfermedad de la sed” y la atribuye a trastornos del estómago.<sup>28</sup>

Galeno tampoco diferencia a la DM y la considera una enfermedad del riñón, como a todos los estados poliúricos, y hacia el primer milenio de nuestra era, Ibn-Sina, llamado por los españoles Avicena, el príncipe de los médicos árabes, señala la coexistencia de lesiones hepáticas, forunculosis e impotencia junto con el síndrome diabético. Paracelso, que se ocupó de toda la medicina, enfocó su atención en la DM, creyendo que era una enfermedad del riñón que provocaba la eliminación de una importante cantidad de sal. Finalmente, Thomas Willis en 1674 diferenció en forma taxativa la DM de la diabetes insípida, finalizando el período antiguo.<sup>28,31</sup>

Este hecho, a su vez, da comienzo al segundo período de diagnóstico que va desde 1675 hasta el comienzo del siglo XIX, siendo los hechos más destacados las experiencias realizadas por Brunner en 1682 quien, mediante la pancreatometomía en animales de experimentación, consigue la producción de una DM experimental sin diagnosticar el síndrome. En este período se puntualiza el carácter familiar de la enfermedad que fue descrito por primera vez por Morton en 1696.<sup>28,31</sup>

De esta forma, la DM comienza a considerarse un ente nosológico perfectamente identificado aunque sus hechos fisiopatológicos, permanecen desconocidos, si bien ya se había relacionado a la enfermedad con la ausencia de la glándula pancreática y la glucosa como agente principal en la cadena patogénica.<sup>28,31</sup>

En el tercer período, que abarca todo el siglo XIX, el tratamiento empírico domina el panorama. Durante esta época se crean las bases de la dietoterapia, la única medida capaz de producir un beneficio terapéutico. Bouchardat prescribió regímenes dietéticos de gran rigor con escasa cantidad de hidratos de carbono, que permitían una sobrevida con una calidad de vida baja y alargaban la muerte de los diabéticos insulino dependientes.<sup>28,31</sup>

Claude Bernard es, sin duda, el padre de la Medicina científica y es el que estudia por primera vez el metabolismo de los hidratos de carbono. Determina que el hígado segrega glucosa en forma continua, analiza el papel del sistema nervioso en este metabolismo intermedio y demuestra la aparición de glucosuria cuando las cifras de glucemia son extremadamente altas.<sup>28,31</sup>

El cuarto período se denomina “Experimental y de tratamiento efectivo” y llega hasta nuestros días. Comienza con el descubrimiento de Von Merin y Minkowski quienes en 1889, en su laboratorio de Estrasburgo analizaron las experiencias de Brunner y repite la extirpación del páncreas en animales de experimentación provocando el síndrome diabético con glucosuria; al mismo tiempo de Dominicus realizaba un idéntico hallazgo en Italia. Minkowski es así mismo el precursor del trasplante de páncreas ya que lo intentó con resultados favorables pero de corta duración.<sup>28,31</sup>

En 1905, Starling había enunciado ya el concepto de “hormona” y de “secreción interna” y antes Opie en 1900, había descrito lesiones de los islotes de Langerhans en enfermos diabéticos estudiados.<sup>28,31</sup>

El acontecimiento más importante de esta etapa es, sin duda, el descubrimiento de la insulina realizado por Frederick G. Banting y Charles H. Best en Toronto en el año 1921, al cual le sigue la rápida industrialización del producto que se comienza a utilizar en forma masiva para el tratamiento de la DM gracias al profesor J. B. Collip, quien mejoró la técnica del páncreas de origen bovino.<sup>28,32</sup>

Por sugerencia del Sir Scharpley Schafer la hormona fue denominada “insulina”. Las primeras experiencias fueron realizadas en perros y se determinó que la insulina disminuía la glucemia, mejoraba el cociente respiratorio y favorecía la formación de glucógeno por el hígado. Se señaló la posibilidad de hipoglucemia.

Los trabajos clínicos de las primeras aplicaciones de la insulina fueron dirigidos por Campbell y Fletcher. McLeod junto con Banting recibieron el premio Nobel cuyo monto en dinero fue compartido con Best y Collip. Frank Allan era practicante en la guardia del



Hospital de Toronto donde se administró por primera vez insulina al paciente Leonard Thompson, el día 23 de enero de 1922.<sup>31</sup>

Con anterioridad Battistini en 1893, Goldscheider y Furchinger en 1894, Blumenthal en 1898 y Cohnhein en 1903, había intentado con poco o ningún éxito el empleo de extractos pancreáticos que provocaron en muchos casos, importantes lesiones necróticas. Sin embargo fueron los canadienses los que realizaron el descubrimiento más importante y lo más trascendente fue la administración por primera vez de insulina a un ser humano gracias a los conocimientos químicos de Collip.<sup>33</sup>

Por otra parte, su descubrimiento estimuló el conocimiento y el tratamiento de la enfermedad como ningún otro a lo largo de la historia. Posteriormente, Hagedorn en 1936 con el agregado de protamina, consigue la primera insulina de acción retardada.<sup>33</sup>

En nuestro país el 1 de agosto de 1923 Pedro Escudero administró por primera vez insulina a un enfermo diabético.<sup>34,35</sup>

Kimmelstiel y Wilson en 1936 describieron la nefropatía diabética cuando las manifestaciones microangiopáticas aumentaban en incidencia y prevalencia dentro de la DM.<sup>36</sup>

A comienzos de la década del '40, unos médicos franceses notaron que algunos enfermos afectados por fiebre tifoidea morían por un cuadro similar al de la hipoglucemia, después de recibir medicamentos del grupo terapéutico reciente que eran las sulfonilureas, que se incorporaron al arsenal farmacológico de los medicamentos antidiabéticos de la mano de Loubatières-Mariani, un investigador clínico.<sup>37</sup>

Los compuestos guanidínicos descubiertos por Watanabe en 1918 fueron descartados por el cuadro de intolerancia digestiva. Pero en 1926, Frank sintetizó otro compuesto de esta serie y finalmente se aceptó la biguanida en la década del '50. En este período se hace el intento de dilucidar las características hereditarias de la DM con trabajos desde 1933 con Allan y Pincus y Priscilla White que estudiaron la genealogía de los diabéticos.<sup>38</sup>

La diabetología adquiere especial importancia, sobre todo por la creación de grandes centros clínicos cuyo paradigma es la clínica Joslin de Boston en la que la enfermedad es tratada en forma integral por especialistas de las distintas ramas de la medicina. Por ejemplo, el empleo de microscopía electrónica para el estudio fisiológico y fisiopatológico, el uso de láser para el tratamiento de la retinopatía, los trasplantes de órganos y de células, la

purificación y la síntesis biológica de la insulina han permitido que la diabetología sea una importante rama de la medicina interna con mejor conocimiento de la enfermedad.<sup>35</sup>

### **3.1.3 La Diabetes en la Argentina**

Argentina es uno de los países donde la DM ha sido estudiada con más profundidad. Así es que nuestros premios Nobel de Medicina y de Química otorgados a los doctores Bernardo Houssay y Federico Leloir, respectivamente, lo fueron por temas vinculados con la enfermedad.

Desde el punto de vista terapéutico, Alfredo Sordelli consiguió aislar y fabricar insulina poco tiempo después del descubrimiento de Bantin y Best utilizando las mismas técnicas.

Dos escuelas médicas se ocuparon de la DM: la de Bernardo Houssay desde el punto de vista fisiológico y la de Pedro Escudero desde el punto de vista clínico.<sup>38</sup>

### **3.1.4 Epidemiología de la Diabetes**

La información sobre la epidemiología de una enfermedad es la forma más exacta para conocer su dimensión real.

La DM es una enfermedad crónica con un importante impacto sociosanitario por su alta frecuencia, las complicaciones que conlleva y su elevada mortalidad. La información que proporciona la epidemiología de la DM es fundamental para planificar recursos sanitarios, poder adaptar la oferta asistencial a la demanda real, conocer la etiopatogenia de la enfermedad e, incluso, plantear la prevención de la misma.<sup>39</sup>

La prevalencia de la DM se puede estimar por varios métodos: los registros médicos, la estimación del consumo de fármacos, la entrevista aleatoria en una muestra de población y la realización de pruebas analíticas, ya sea una glucemia en ayunas o al azar, o bien por un test de tolerancia oral a la glucosa (PTOG).

La mayoría de los estudios epidemiológicos encaminados específicamente a determinar la prevalencia total de la DM utilizan la información obtenida de las prácticas de un PTOG, mientras que las encuestas generales de salud informan sobre prevalencia de DM declarada por los sujetos encuestados.<sup>40</sup>

La prevalencia de la DM a nivel mundial en muchas zonas aparece en proporciones epidémicas y en otras es menos frecuente.

Los grupos conocidos que tienen mayor prevalencia son los indios Pima, residentes en una reserva del estado norteamericano de Arizona, la población de Nauru, en Oceanía (30%) y los Emiratos Árabes Unidos (20%). Las poblaciones más afectadas son aquellas donde el estilo de vida tradicional ha dejado paso al occidental o se han industrializado rápidamente en un período de tiempo corto.

España está situada entre los países de prevalencia media alta, con tasas de prevalencia del 10%, junto con Alemania, Islas Mauricio, Omán y Singapur.

Las prevalencias más bajas se han observado en Nueva Guinea, Tanzania, Nigeria, Camerún e Indonesia, con tasas de prevalencia menores del 2%.<sup>40</sup>

Existen grupos de profesionales en distintos países que enfrentan la tarea de estudiar la prevalencia como por ejemplo los que se establecieron en siete centros urbanos latinoamericanos: Barquisimeto, Bogotá, Buenos Aires, Lima, México, Quito y Santiago de Chile, constituyendo el grupo de investigadores CARMELA. Estudiaron 11550 individuos de 25 a 64 años (1600 en cada ciudad) y encontraron una prevalencia de DM2 de 7%. El síndrome metabólico tuvo una prevalencia del 20% y la obesidad del 23%. Dentro de este grupo etario en los individuos de mayor edad (de 55 a 64 años) la prevalencia de la DM varió entre el 9% y el 22% y la de la intolerancia a la glucosa entre el 3% y el 6%. Sólo el 16,3% de las personas con DM diagnosticada con anterioridad al estudio y que recibían tratamiento farmacológico presentaban un buen control de la enfermedad.<sup>41</sup>

La prevalencia de la DM se duplicó en individuos con obesidad abdominal y entre las personas con DM hubo mayor prevalencia de hipertensión arterial, hipertrigliceridemia, y engrosamiento de la íntima-media carotídea.<sup>41</sup>

La mayor prevalencia de DM se encontró en la ciudad de México y en Bogotá y la menor en Lima.<sup>42</sup>

En la Argentina en estudios realizados en distintas localidades del interior del país se encontró la DM asociada a otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. En Corrientes la asociación de la enfermedad cardiovascular con DM es de grado sumo.<sup>43</sup>

Gagliardino informa que según la encuesta nacional de factores de riesgo del año 2005, el 12% de la población adulta entre 20 a 74 años tiene DM, 50% sobrepeso u obesidad, 34% hipertensión arterial y 28% hipercolesterolemia.<sup>44</sup>

### **3.1.5 Incidencia y Prevalencia de la Diabetes Mellitus**

En conjunto la incidencia anual de DM2 en los estudios europeos publicados varía entre 1,2 y 4,1 casos/1000 personas. En España, actualmente, existen datos de incidencia de DM2 en la población general del norte, Asturias y País Vasco, y de Andalucía. Las tasas de incidencia de DM2 en estos estudios son: 8,2, 10,8 y 19 casos por cada mil habitantes al año respectivamente.<sup>45</sup>

En estos estudios los factores predictivos más importantes para el desarrollo de DM fueron las alteraciones previas de la tolerancia a la glucosa, la edad, la obesidad, la historia familiar de DM, el sobrepeso, la hipertrigliceridemia y la hipertensión arterial.<sup>45</sup>

Según cifras de la OMS (Organización Mundial de la salud), se calcula que en el año 2000 la prevalencia mundial de DM2 fue 171 millones de personas, y se estima que en el 2030 será 366 millones. Según datos del mismo organismo la prevalencia de DM2 en Argentina en el año 2000 fue 1.426.000 y se estima 2.470.000 para 2030. Esto se explica porque la obesidad central es uno de los factores histopatológicos fundamentales en la génesis del síndrome metabólico y la DM2. Una de las consecuencias más importantes de este fenómeno es el aumento de la mortalidad cardiovascular, ya que la DM2 es uno de los factores de riesgo más importantes para su desarrollo.<sup>45,46,47</sup>

En la historia natural de la DM2 se encuentran factores ambientales (sedentarismo, sobrealimentación y obesidad), y factores genéticos: la DM2 es una enfermedad poligénica (al igual que la hipertensión arterial -HTA-, las dislipidemias y la obesidad).<sup>47,48</sup>

### **3.1.6 Clasificación y Diagnóstico de Diabetes**

Los criterios actuales de clasificación y diagnóstico de la DM (Tabla 1), han sido elaborados por un comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes<sup>46</sup> y por un comité asesor de la Organización Mundial de la Salud<sup>20</sup> con el objetivo de plantear una nueva clasificación basada en la etiología y características fisiopatológicas de la enfermedad<sup>26,47,48</sup> dejando de lado el criterio terapéutico.

Tabla 1: Clasificación etiológica de la diabetes

• Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1): las células beta se destruyen y generan deficiencia de insulina. A (Autoinmune). B (idiopática).
• Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2): déficit relativo de insulina con insulinoresistencia.

### 3.1.7 Diabetes Mellitus tipo 2

La DM2 es un desorden caracterizado por defectos de la secreción y la acción de la insulina, ocurre típicamente en pacientes con sobrepeso, y en mayores de 40 años, representa el 90% a 95% de los casos. La mayoría de los pacientes son obesos o por lo menos tienen un aumento de grasa abdominal, no tienen tendencia a la cetoacidosis ni se demuestra la presencia de autoanticuerpos. Se considera que la alteración primaria es la insulinoresistencia con un aumento compensatorio de la secreción de insulina y luego de varios años se produce una disminución de la secreción de las células Beta.<sup>15,21</sup>

Presenta una importante predisposición genética, sobre la cual es necesario que actúen los factores ambientales (como la obesidad y el sedentarismo) para que la enfermedad se manifieste.<sup>49,50</sup>

Existe un alarmante incremento de esta enfermedad alcanzando proporciones epidémicas, relacionadas con el sedentarismo, la obesidad y el envejecimiento de la población. También ha aumentado la prevalencia en niños y adolescentes.

La DM2 es de lenta progresión y está precedida por etapas reversibles de fácil identificación. En general se inicia con un estado de insulinoresistencia (RI) (menor acción de la hormona) con una secreción insulínica compensatoria suficiente para mantener la normoglucemia, llegando a cifras de elevada hiperinsulinemia. Posteriormente comienza con progresiva caída de los niveles de la hormona, por incapacidad de la célula beta de mantener la hiperfunción. Si la persona mantiene la RI, o más aún cuando ésta aumenta y se inicia el déficit de secreción de insulina, se eleva la glucemia. En general, la primera en afectarse es la glucosa posprandial, estado que se conoce como tolerancia a la glucosa alterada (TGA), y luego la de ayunas (GAA)<sup>51</sup> si no se toman medidas terapéuticas, evoluciona y se presenta la DM2 debido a la disminución inexorable de la secreción de insulina; frecuentemente el diagnóstico se hace años después del inicio de la enfermedad.<sup>52</sup> Por ello, al momento del

diagnóstico, varios estudios como el UKPDS<sup>53</sup> han encontrado en el 50% de la DM2 la presencia de complicaciones crónicas (macro y micro vasculares).

A partir del 2010 la ADA las denomina categorías de riesgo aumentadas para la DM a aquellos pacientes que presentan GAA (umbral diagnóstico 100 mg/dL)<sup>54,55</sup>, y la tolerancia a la glucosa alterada (glucemia en ayuna >100 y <126 mg/dL y glucemia a las 2 horas de la PTOG entre 140 y 199 mg/dL). Así como se demostró en el estudio DECODE (*The Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe*)<sup>56,57</sup> realizado en países europeos se demostró que la PTOG se asocia mejor con las enfermedades cardíacas que la glucemia en ayunas.

También en el año 2010 la ADA<sup>15,26</sup> las denomina como “Categorías de Riesgo Aumentado para Diabetes” y a los dos grupos anteriores agrega a los individuos con hemoglobina glicosilada (HbA1c) entre 5,7% y 6,4%. Estos valores se basaron en dos grandes estudios. En el análisis de regresión lineal de los datos del *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES 2005-2006)<sup>26,46</sup> donde observaron que una GAA de 100 mg/dL corresponde a una HbA1c de 5,6% y el punto de corte de 5,7% presenta una sensibilidad del 37% y una especificidad del 91% para identificar TGA. En el estudio *The Diabetes Prevention Program* (DPP) encontraron que los individuos con un valor de HbA1c de 5,7% se asociaban con igual riesgo de desarrollo de DM que las otras categorías de riesgo. Los pacientes con valores de HbA1c entre 5,7% y 6,4% deben ser informados sobre DM y enfermedad cardiovascular y se les debe recomendar medidas eficaces para reducir el riesgo. El seguimiento debe ser más intenso en aquellos con HbA1c >6% o los que presentan además obesidad o antecedentes familiares de DM.

De acuerdo a los criterios de la ADA 2010<sup>26</sup> se hace el diagnóstico de la DM cuando se cumplen uno de estos criterios (Tabla 2):

Tabla 2: Criterios Diagnósticos de DM<sup>48,58-61</sup>

	NORMAL	INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	DIABETES MELLITUS
AYUNAS	<100 mg%	101–125 mg%	>126 mg%
120' POTG	<140 mg%	140–199 mg%	>200 mg%
HbA1c	<5,7%	5,7–6,4%	>6,5%

Un comité internacional de expertos integrado por miembros designados por la ADA<sup>62</sup>, la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes, y la Federación Internacional de Diabetes (IDF)<sup>23</sup> recientemente propuso que el diagnóstico de DM puede hacerse mediante el análisis de HbA1c<sup>49</sup>. Consideró el valor de HbA1c >6,5% como criterio diagnóstico y si el individuo no tiene síntomas cardinales o la glucemia es >200 mg/dL debe ser repetida. Las desventajas es que el resultado de la HbA1c puede variar en pacientes como hemoglobinopatías, anemias, insuficiencia renal o puede diferir entre los pacientes con la edad y el origen étnico. Por ello este método es cuestionado por algunos autores<sup>63</sup>.

El test se debe realizar utilizando el método certificado por *The National Glicohemoglobin Standardization Program* (NGSP) y la estandarización de la técnica de HbA1c dada por *The Diabetes Control and Complication Trial* (DCCT) para evitar las variaciones interlaboratorios.<sup>48</sup>

### **3.1.8 Diagnóstico de DM en individuos asintomáticos**

Debido a que al momento del diagnóstico de DM frecuentemente se encuentran complicaciones microvasculares: retinopatía diabética entre el 16% y el 21%; nefropatía entre el 12% y el 23% y neuropatía entre el 25% y el 40%. Y además la morbimortalidad cardiovascular está aumentada desde el período de TAG<sup>20,46,48,51,56,64</sup> se recomienda la pesquisa sistemática de DM (Tabla 3):

- 1- Se debe realizar un test para diagnóstico de DM en todo adulto >45 años, en individuos de cualquier edad, que presente sobre peso (IMC >25 kg/m<sup>2</sup>) u obesidad y además uno más de los factores de riesgos para DM.
- 2- Los test para pesquisa y diagnóstico de DM son la glucemia plasmática en ayuna, la PTGO; la ADA recomienda también la HbA1c. Si los test son normales se deben repetir cada 3 años.
- 3- En individuos con GAA y/o ante la presencia de factores de riesgo de DM se debe indicar la PTGO.

Tabla 3: Factores de Riesgo de DM

Antecedentes de DM en familiares de primer grado de consanguinidad
Antecedentes de TGA
Alteración de GAA
Antecedentes de DM gestacional
Mujeres con antecedentes de hijos macrosómicos
Obesidad o sobrepeso
Hipertensión arterial >140-90 mmHg o con tratamiento farmacológico
Enfermedad del ovario poliquístico
Acantosis nigricans
Esquizofrenia
Menores de 50 años portadores de enfermedad coronaria
Dislipémicos (triglicéridos >250mg/dL y/o HDL <35 mg/dL)
Grupos étnicos con alta prevalencia en DM (nativos americanos, africanos)

### 3.1.9 Etiopatogenia de la Diabetes Mellitus tipo 2

En condiciones fisiológicas, en el período postabsortivo, la mayoría de la glucosa absorbida es utilizada por un mecanismo insulino independiente: cerebro 50% y otros órganos 25%; el 25% restante es utilizado por mecanismos insulino dependientes; especialmente músculo.

La captación basal de la glucosa,<sup>69</sup> cuyo promedio es de 2 mg/kg/min, se equilibra con la producción de glucosa por el hígado. Después de la ingestión de glucosa se interrumpe el equilibrio entre la captación periférica y la producción de la glucosa, y la homeostasis normal de la glucosa se produce por tres mecanismos, que se realizan en forma coordinada para mantener este equilibrio. Ante el aumento de la glucosa, se incrementa la secreción de insulina y esta hiperinsulinemia, junto con la hiperglucemia, estimulan la captación periférica de la glucosa especialmente en tejido adiposo y en músculo e inhibe la salida de la glucosa del hígado. Cuando se produce alguna alteración en la célula beta y en la captación de glucosa en los tejidos blancos, aparece intolerancia a la glucosa o DM. Por lo tanto según De Fronzo, Bonadonna y Ferranini, para que se desarrolle DM2 es necesario que exista insulinoresistencia periférica y una disminución de la función de la célula beta que deben presentarse sucesivamente.

En los indios americanos, en los mejicanos americanos y en los indios del Pacífico, la anomalía más precoz es la disminución de la sensibilidad periférica a la insulina, por lo que la insulinoresistencia a nuestro entender es primaria y de origen genético. En pacientes no obesos con DM, se demostró que la insulinemia en el período postabsortivo estaba normal



o aumentada aún en los trabajos en los cuáles en ayunas, los niveles de insulina eran normales y que luego de la sobrecarga, dichos niveles estaban en el nivel máximo normal o elevados.

Esta hipersecreción tiene características especiales. Cuando la glucemia en ayunas sube de 80 mg% a 140 mg% existe un progresivo aumento de la insulinemia en ayunas, que sube a niveles de 2 a 2,5 veces más que en los controles normales lo que sería un mecanismo adaptativo del páncreas al aumento de la glucemia, pero cuando la glucemia supera los 140 mg%, la célula beta no puede mantener el nivel de secreción de insulina para compensar la hiperglucemia y se descontrola el metabolismo. En este momento se produce la salida de la glucosa del hígado que empeora la hiperglucemia. Esta sucesión de hechos se produce al comienzo del deterioro metabólico y puede preceder en varios años al inicio de la DM en la etapa de intolerancia a la glucosa y en el período de prediabetes.

La DM2 es una enfermedad hereditaria. La patogenia aceptada en la actualidad comienza en la periferia (hígado, tejido adiposo y músculo) por el mecanismo de la insulinorresistencia que es un fenómeno de origen genético<sup>70,71</sup>. Además existiría otro mecanismo a nivel de la función de la célula beta que claudicaría cuando aparece la DM clínica<sup>72</sup>.

Los mecanismos de la insulinorresistencia serían:<sup>71,73,74,75</sup>

- Alteración en la actividad de la tirosinoquinasa.<sup>74-77</sup>
- Disminución de la velocidad de translocación de los transportadores de glucosa, especialmente GLUT 4 a nivel muscular.
- Disminución de la actividad de IRS 1.
- Disminución de la activación de PPAR a nivel nuclear.

La insulinorresistencia es el primer paso en la patogenia de la DM2. Los puntos alterados son aquellos que han sido demostrados en el ser humano por el descubrimiento de mutaciones génicas en los genes correspondientes. En cuanto a las alteraciones de la secreción de insulina, se producen por una disminución del pico de secreción rápida en las primeras etapas. El mecanismo sería alteraciones génicas en la glucógenosintetasa, como lo demostraron Lorenzo y Manuel Serrano Ríos y también por alteraciones de la glucoquinasa (descubierta por Philippe Frogel) que producen un tipo especial de DM2 (MODY)<sup>76</sup>.

La insulinorresistencia periférica produce por mecanismo reflejo, una hipersecreción insulínica con la correspondiente hiperinsulinemia para mantener la normoglucemia durante varios años. Si bien la hiperinsulinemia es un mecanismo fisiológico para mantener la

normoglucemia hasta que claudique la célula beta, su presencia no es inocua pues según el estudio de Phillip y colaboradores<sup>77</sup>, la insulina elevada es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. Esto permite inferir que algunos pacientes jóvenes con patología cardiovascular puedan ser prediabéticos en etapa de hiperinsulinemia. Sin embargo otros estudios en humanos, como el UKPDS<sup>78</sup>, no pudieron confirmar lo observado a nivel experimental por Phillip y colaboradores<sup>77</sup>.

La hiperinsulinemia no es un diagnóstico clínico, sino una situación fisiopatológica. Los pacientes en esta etapa pueden presentar una intolerancia a la glucosa como diagnóstico clínico.

Según estudios escandinavos cuando la glucemia en ayuna es <200 mg% existiría solo una disminución del pico rápido de la secreción de insulina mientras que en aquellos pacientes con glucemia en ayuna >200 mg% la alteración de la secreción de insulina es mayor y engloba al pico rápido y al segundo pico de la secreción de insulina.

En familiares no diabéticos de pacientes con DM2 se ha demostrado insulinoresistencia a nivel muscular como los estudios realizados por Peter Bennett en la comunidad de indios PIMA<sup>79</sup>.

En estudios de población como el *European Group for the Study of Insulins Resistance* que analizó 335 individuos normotensos, se encontró que la presión arterial se relaciona directamente, tanto con la insulinoresistencia como en la concentración de insulina, y que esta relación fue independiente de la edad, sexo y grado de obesidad. La insulinoresistencia no se desarrolla en personas con forma secundaria de hipertensión arterial. La hiperinsulinemia y la insulinoresistencia se observan en familiares de primer grado normotensos de hipertensos esenciales, cuando se los compara con personas sin historia familiar de hipertensión arterial.<sup>80</sup>

Algunos trabajos sugieren que este fenómeno fisiopatológico sería un factor de riesgo cardiovascular *per se*. Howard muestra una significativa relación entre insulinoresistencia y evidencias ultrasonográficas de engrosamiento de las carótidas. Además en un grupo de voluntarios sanos, Reaven y colaboradores demostraron que la insulinoresistencia es un factor predictivo de enfermedad arterial coronaria.<sup>81,82</sup>

En la etapa prediabética, cuando la glucemia en ayuna es <120 mg/dL, la célula beta aumenta la secreción de insulina para mantener los niveles de glucemia dentro de límites normales. En estas circunstancias la célula beta secreta el doble de insulina que una persona

normal, con una glucemia en ayuna de 80 mg/dL. Cuando la glucemia en ayuna supera los 120 mg/dL significa que la célula beta no puede mantener el nivel de secreción de insulina por lo que junto con el aumento de la glucemia se produce un progresivo deterioro de la secreción de insulina por lo tanto, para que aparezca DM además de la insulinoresistencia es necesario la claudicación de la célula beta. Esta alteración de la función de la célula beta es también de origen hereditario y en ella están involucradas enzimas del metabolismo intermedio de la glucosa como la glucoquinasa y la glucógeno sintetasa.<sup>83</sup>

Ferranini, citado por Dufayet De La Tour D y cols, mediante un modelo matemático de metabolismo de la glucosa ha puesto en evidencia que el factor patogénico de la DM2 dominante es la hipersensibilidad de la célula beta al estímulo secretor de la glucosa.<sup>84</sup>

Se estudiaron hijos de ambos padres diabéticos, pacientes jóvenes sanos normoglucémicos, normotolerantes y no obesos y se demostró una hiperinsulinemia como expresión de insulinoresistencia previa al déficit de insulina. Este factor familiar podría ser de carácter recesivo y afectar alguna de las señales posreceptor que utiliza la insulina en los tejidos diana. En estos sujetos se demostró un menor grado de fosforilación tirosínica en el sustrato 1 del receptor de la insulina (IRS-1) y una subsiguiente reducción de la actividad fosfatidilinositolquinasa.<sup>85</sup> En la etiopatogenia de la DM2 además de la insulinoresistencia se produce un fenómeno exagerado de apoptosis de la célula beta con la participación del sistema de las caspasas.

La hiperglucemia estimula la hipersecreción de la proteína desacopladora 2 (del inglés *uncoupling protein 2*, UCP-2) relacionado con la falta de respuesta a la glucosa, en especial, el pico rápido de secreción de insulina. Esta proteína es un elemento de la membrana mitocondrial. En esta etapa a los factores hereditarios se agregan factores ambientales como la glucotoxicidad descrita por De Fronzo<sup>86</sup>. En esta observación clínica el control metabólico estricto se acompaña de una mejoría de la secreción de insulina y de la importancia del control metabólico estricto se puede salvaguardar al máximo la capacidad secretoria de la célula beta.

El mismo autor postuló en 2009 que la DM2 se debería a alteraciones que presentan estos pacientes en las células beta del páncreas, con menor secreción de insulina; en el hígado con aumento de la neoglucogénesis; en el tejido muscular con menor captación de glucosa, y en el adiposo con mayor producción de ácidos grasos libre; en el intestino con menor liberación de GLP-1, en el páncreas con mayor liberación de glucagón, en el riñón con mayor

reabsorción de glucosa, y en el cerebro por la RI cuya consecuencia aún no se conoce; en conjunto se denominó, por ser 8 ítems, ominoso Octeto.<sup>86</sup>

Un resumen de las alteraciones que presentan los DM2 se presentan en la siguiente tabla de patogénesis (Tabla 4).

Tabla 4: Patogénesis de la DM 2

Sensibilidad a la insulina	Insulinorresistencia
Secreción de insulina	Hiposecreción relativa
Respuesta rápida	Ausente
Respuesta lenta	Retardada
Masa de células beta	Reducida / apoptosis
Efecto incretina	Reducido (glucosa dependiente)
Secreción de glucagón	Hiper glucagonemia
Reabsorción de glucosa	Aumentada capacidad renal
Vaciamiento gástrico	Normal / retardado
Alimentación	Defecto en regulación

### 3.1.10 Laboratorio en DM2

Los métodos de estudios del metabolismo hidrocarbonado abarcan: determinaciones para el diagnóstico de DM2, conocer el estado del páncreas, seguir el control durante la enfermedad e indagar sobre su origen (autoinmunidad).

#### 3.1.10.1 Glucemia

Las determinaciones de la glucemia en la sangre o plasma, varía según el método. Se prefiere en plasma por la variabilidad de la glucemia en sangre entera según valores de Hematocrito. Los datos de sangre entera son 15% inferiores a los del plasma. Hay diferencias entre plasma venoso y arterial o capilar en el período posprandial, cosa que no ocurre en ayuno y con valores de glucemia elevados, debido al déficit de consumo periférico.<sup>87</sup>

#### 3.1.10.2 Prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTGO)

La PTOG es un método de diagnóstico que se utiliza en personas que presentan algunos de los siguientes cuadros clínicos de sospecha de DM.<sup>57,88</sup>

- 1- Antecedentes de DM en familiares de primer grado.
- 2- Mujeres con antecedentes obstétricos patológicos.
- 3- Mortalidad perinatal.
- 4- Macrosomía y/o malformaciones congénitas.
- 5- Obesidad.
- 6- Aterosclerosis de <50 años.
- 7- Dermatopatías.
- 8- Enfermedades reumáticas.
- 9- Hiperlipidemias.

### ***Procedimiento***

Para realizar la PTOG hay que cumplir una serie de pautas para evitar resultados falsos<sup>89,90</sup>:

- *Dieta previa.* Debe contener un mínimo de 150 gramos de hidrato de carbono durante los tres días previos a la prueba, ya que el aporte disminuido puede dar lugar a resultados falsamente patológicos<sup>91</sup>. Esto puede deberse a la existencia de una inercia pancreática frente a la sobrecarga de glucosa; otros autores consideran que la dieta pobre en hidratos de carbono provoca aumento de los ácidos grasos que actúan antagónicamente a la acción periférica de la insulina.
- *Uso de medicamento.* Debe tenerse en cuenta en los resultados de la prueba el uso de medicamentos por el paciente con actividad sobre los hidratos de carbono, por lo que se deben suspender corticoides, diuréticos, anticonceptivos, etc.<sup>92</sup>
- *Ayuno previo.* La prueba se realizará con un ayuno previo de 8 hs como mínimo a 16 hs como máximo, solo se permite la ingestión de agua.
- *Horario de realización.* Durante la mañana, iniciando la prueba entre las 7 y 9 hs.<sup>93</sup> El horario matutino es para evitar las variaciones diurnas de la glucemia producidas por el ritmo circadiano de secreción de insulina, que es mayor a la mañana con un descenso máximo al mediodía y que aumenta por la tarde.
- *Cantidad de glucosa.* En adultos se utiliza una dosis de 75 gr de glucosa anhidra en 375 mL de agua (solución al 20%) acidulada con jugo de limón, a temperatura ambiente que se ingerirá en 10 min. En los menores de 12 años o <30 Kg se prepara una solución al 20% con 1,75 gr/Kg de peso actual. Una concentración de glucosa >20% puede producir espasmo pilórico, con retardo en la evacuación gástrica y una curva plana.

- *Intervalo de la obtención de la muestra.* Las extracciones se harán en ayunas, a los 60, 120 y 180 min. Luego de la extracción en ayunas se comenzará a tomar el tiempo a partir de la iniciación de la ingestión de la solución glucosada. Pueden agregarse otros tiempos como por ejemplo 30 minutos para detectar el pico máximo que se produce en personas jóvenes normales con buena respuesta insulínica. Los tiempos de elección para la interpretación de la prueba son ayunas y 120 minutos.
- *Actividad física y otras consideraciones durante la prueba.* Durante la prueba el paciente permanecerá sentado y sin fumar. La inactividad física durante la prueba elimina la variable del consumo de glucosa por el trabajo muscular, y la prohibición de fumar es porque el cigarrillo produce liberación de catecolaminas que modifican los niveles de glucemia.<sup>94,95</sup>

### **3.1.10.3 Hemoglobina glicosilada**

Hemoglobina glicosilada<sup>96,97</sup> es el término usado para describir una serie de componentes menores de la Hemoglobina formados de manera no enzimática, entre la glucosa y la hemoglobina a lo largo de la vida del hematíe.

La formación de hemoglobina glicosilada (HbA1c), es directamente proporcional a la concentración de glucosa en sangre. Siendo el eritrocito permeable a la glucosa, el nivel de HbA1c provee el dato de la historia glucémica de los últimos 120 días, promedio de la vida media de los hematíes. Los test para la medición de la HbA1c están disponibles desde la década del '70.

En el eritrocito normal la HbA es el 90% de la hemoglobina total. Además de la HbA el eritrocito contiene otros componentes: HbA2 y HbF (fetal) son producto de alteraciones genéticas en la cadena de globina y otros como la HbA1c, son consecuencias de modificaciones de HbA.

La separación cromatográfica de hemoglobina con una columna de intercambio catiónico, permitió obtener tres componentes que tienen una menor carga negativa que HbA. Estas son: HbA1a, HbA1b y HbA1c, que son el 6% del total de la Hb, y la HbA1c corresponde al 90% del total.

La relación entre el aumento de estos componentes y la DM, fue demostrada por Rahabar en 1968 mediante la utilización de electroforesis en gel, donde observó una elevación de estas variantes moleculares menores en pacientes diabéticos. Posteriormente se determinó que la HbA1c resulta de una modificación postraducciona de la HbA por la glucosa.

El paso inicial de esta reacción es la condensación de una amina primaria libre con el grupo carbonilo de la glucosa, resultando de esta unión no enzimática la formación de una base de Schiff. Esta base no es estable y la reacción puede ser reversible en el caso que no se mantenga alto el nivel de glucemia. De lo contrario se produce un reordenamiento de la molécula y se forma una cetoamina estable que persiste durante la vida del hematíe.

La reacción entre la glucosa y la hemoglobina, se produce con las aminas terminales de la valina de la cadena Beta (HbA1c), también con la valina de la cadena alfa, y algunos ípsilon-amino de la lisina de las cadenas alfa y beta.

### ***Uso clínico de la determinación de HbA1c***

El test de HbA1c<sup>96,97,98</sup> es utilizado para el control de pacientes con DM2, no solo para conocer los valores glucémicos de tiempo atrás, sino a partir de los resultados del DCCT (del inglés, *Diabetes Control and Complications Trial*), como predictivo en el riesgo de las complicaciones crónicas de la DM2.

La frecuencia de determinación de HbA1c no está bien establecida, se recomienda una determinación al iniciar el tratamiento, continuando luego trimestralmente en pacientes diabéticos insulino dependientes.

En el DCCT se determinó control con HbA1c mensualmente en pacientes con tratamiento intensivo y trimestralmente en pacientes con tratamiento estándar.

Ciertas situaciones clínicas pueden alterar la HbA1c; cualquier motivo que incremente el recambio de eritrocitos como la anemia hemolítica, provocarán un descenso en el valor de la HbA1c.

También la ingesta aumentada de vitamina C o E pueden disminuir los valores de HA1c por bloqueo de la glicosilación.

#### **3.1.10.4 Insulina**

La determinación de insulina se realiza para conocer el estado de reserva pancreática.<sup>99,100</sup> Su valoración se realiza en pruebas dinámicas o asociadas a la determinación simultánea de glucosa para conocer la relación insulina/glucosa.

El pedido de insulinemia se realiza junto con la PTOG para conocer el estado del páncreas del paciente y estimar de acuerdo a los resultados obtenidos, el pronóstico de su evolución. La determinación de insulina es importante en la determinación de las hipoglucemias de ayuno, cuyo origen más importante es la presencia de un tumor secretor de insulina.

Para conocer si la hipoglucemia es debida a la hipersecreción de insulina, se realiza la prueba de ayuno. Esta consiste en determinar simultáneamente insulina y glucosa en sangre mientras el paciente permanece en ayunas. Se calcula la relación I/G que en personas sanas no obesas es normalmente 0,3, expresando insulina en  $\mu\text{UI/mL}$  y glucosa en  $\text{mg/dL}$ . La relación mayor de 0,5 con valores de glucemia menores a 60  $\text{mg/dL}$ , hace suponer un posible insulinoma. Los valores de referencia de insulina en adultos no obesos son de 5-25  $\mu\text{UI/mL}$ , y en adultos obesos 5-40  $\mu\text{UI/mL}$ .



## 3.2 Obesidad Mórbida

### 3.2.1 Epidemiología de la obesidad

#### *Criterios*

El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa con riesgos altos para la salud. Desde hace tiempo se ha usado de forma consensuada la utilización del IMC -peso en Kg dividido entre la talla al cuadrado en metros ( $\text{Kg/m}^2$ )- para clasificar el sobrepeso y la obesidad en adultos y más recientemente en niños. La OMS<sup>101</sup> (Tabla 5) define el sobrepeso como un  $\text{IMC} \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ , y la obesidad como un  $\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ . Se considera obesidad mórbida, obesidad severa u obesidad clase III cuando el IMC es  $\geq 40 \text{ Kg/m}^2$  o bien cuando el IMC es  $\geq 35 \text{ Kg/m}^2$  y está asociado a una de las siguientes comorbilidades: DM, hipertensión, que pueden mejorar con la pérdida de peso.

Tabla 5: valores límite de índice de masa corporal en  $\text{Kg/m}^2$  y categorías<sup>101</sup>

Categoría	Valores límite de IMC			
	SEEDO	ASBS - SECO	OMS	
			Punto de corte principal	Punto de corte adicional
Peso insuficiente	<18,5		<18,5	<18,5
Normopeso	18,5-24,9		18,5-24,99	18,5-22,99 23-24,99
Sobrepeso G I	25-26,9	25-26,9	25-29,9	25-27,49
Sobrepeso G II (preobesidad)	27-29,9	27-29,9		27,5-29,9
Obesidad Tipo I	30-34,9	30-34,9	30-34,9	30-32,49 32,5-34,99
Obesidad tipo II	35-39,9	35-39,9	35-39,9	35-37,49 37,5-39,99
Obesidad tipo III (mórbida)	40-49,9	40-49,9	$\geq 40$	$\geq 40$
Obesidad tipo IV (extrema) (superobesidad)	$\geq 50$	50-59,9		
Obesidad tipo V (super-super obesidad)		$\geq 60$		

Referencias: ASBS: American Society for Metabolic and Bariatric Surgery. OMS: Organización Mundial de la Salud. SECO: Sociedad Española de Cirugía de Obesidad y Enfermedades Metabólicas. SEEDO: Sociedad Española para Estudios de la Obesidad.<sup>101</sup>

El Comité de expertos de la OMS considera que el IMC puede no corresponderse con el mismo grado de adiposidad en diferentes poblaciones, en parte debido a las diferentes proporciones corporales. Los riesgos para la salud asociados a valores crecientes de IMC

pueden aumentar en algunas poblaciones para valores inferiores de este indicador, lo que ha generado un debate abierto y se recomienda contemplar puntos de corte añadidos con fines de plantear acciones de salud pública.

La clasificación tampoco es adecuada para la tipificación ponderal de las mujeres embarazadas. A las 10-12 semanas de embarazo, se define la obesidad para un IMC  $\geq 30$  Kg/m<sup>2</sup> y a las 18-20 semanas de gestación, IMC  $\geq 32$  Kg/m<sup>2</sup>. Se define obesidad mórbida en embarazadas en cualquier período de gestación para un IMC  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup>.

### 3.2.2 Prevalencia de la obesidad mórbida

La prevalencia de la obesidad en todo el mundo<sup>102</sup> se ha duplicado en las tres últimas décadas. En algunas regiones como Europa, el Mediterráneo Oriental y en el continente americano, más del 50% de la población femenina tiene sobrecarga ponderal. Según las proyecciones realizadas por el OCDE (Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico)<sup>103</sup>, más de dos de cada tres personas presentaran sobrepeso u obesidad en algunos países para el año 2030. Estas proyecciones no diferencian el grado de obesidad, pero algunos datos evidencian que además, la prevalencia de obesidad tipo III también está aumentando en muchos países. En el Reino Unido, el número de adultos obesos mórbidos (IMC  $>40$  Kg/m<sup>2</sup>) ha aumentado más del doble en los últimos 20 años, hasta superar el millón de personas. En Estados Unidos el número de personas superobesas (IMC  $\geq 50$  Kg/m<sup>2</sup>) está creciendo 5 veces más rápido que otras categorías de obesidad. Proyecciones lineales para este país estimaban que para el año 2030 el 51% de la población estadounidense será obesa. Algunos estudios recientes sugieren que los esfuerzos realizados para combatir el problema empiezan a reflejarse y los niveles se estabilizan. Nuevas proyecciones que tienen en cuenta estos datos estiman para este mismo año una tasa de obesidad del 42% y sitúan la prevalencia de la obesidad mórbida en el 11%, lo que supone un aumento del 33% para la prevalencia de obesidad pero del 130% para la prevalencia de obesidad mórbida. Modelos predictivos estiman que en torno a 2030 se producirá un *plateau* en la prevalencia de obesidad extrema en Estados Unidos en el 9% y en el Reino Unido en el 6% para 2033<sup>104,105</sup>.

En Latinoamérica este es el panorama:

El último “mapa mundial de obesidad” (figura 1).<sup>106,107,108</sup>

- el 63,9% de los argentinos tiene sobrepeso,
- el 63,2% de los chilenos,
- el 62,4% de los uruguayos y
- el 61% de los venezolanos.

Son Obesos<sup>101</sup>

Argentinos 23,6%      Chilenos 23,3%      Uruguayos 22,5%      Venezolanos 20,3%

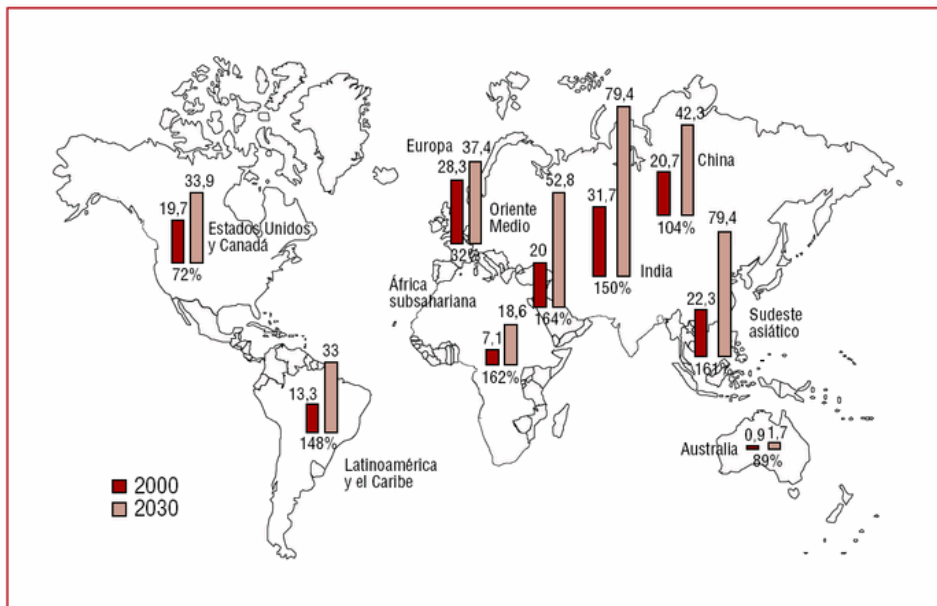


Figura 1: Casos de obesidad, síndrome metabólico y DM (en millones de personas) en 2000 y predicciones para el 2030.<sup>107,108</sup>

Causas de Obesidad<sup>105</sup>

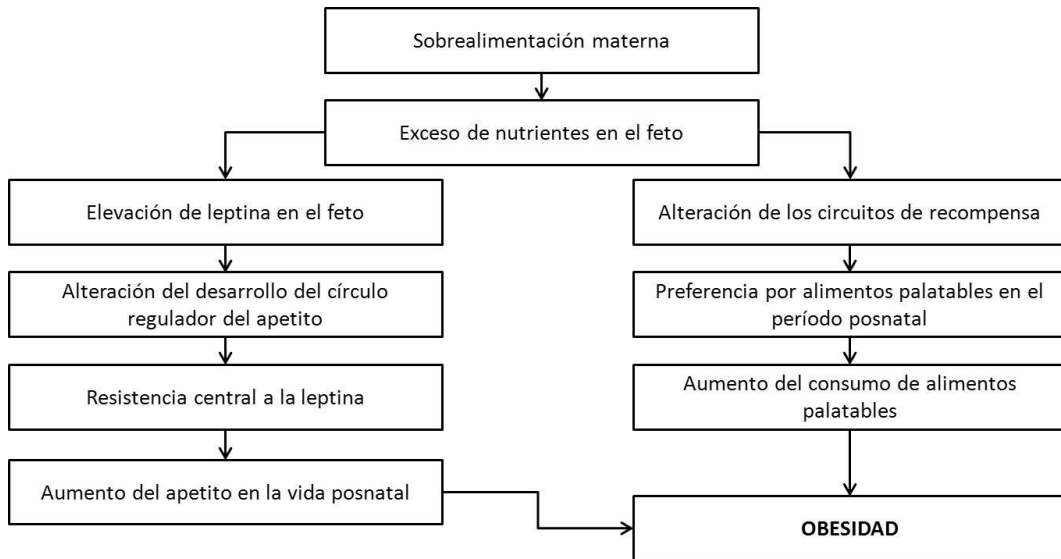


Figura 2: influencia de la alimentación materna en la obesidad de la descendencia.

Entre las causas de obesidad podemos hacer referencia a:

- Del Ambiente: ambiente físico, ambiente social.

- Del Comportamiento/Conducta: la ingesta de calorías y nutrientes, tiempo sedentario, actividad física, tabaquismo.
- Biológicas: prenatales (Figura 6), lactancia, jarabe de maíz de alta fructosa, tasa metabólica de reposo, tasa de oxidación de lípidos, termogénesis, virus, microbiota intestinal, genética (predisposición genética, interacción genes ambiente y gene/genes, genotipo ahorrador)<sup>104</sup>.

### **3.2.3 Desigualdades sociales y obesidad**

Los datos y análisis de tendencias disponibles en diferentes países apuntan hacia una estabilización en la progresión de la sobrecarga ponderal global. Sin embargo esta evolución no es igual para todos los grupos poblacionales<sup>101,105</sup> de manera que se observa un mayor descenso a mayor nivel socioeconómico con un mayor gradiente en mujeres y más moderado en hombres. Diferentes informes sugieren una relación inversa entre el nivel socioeconómico y la prevalencia de obesidad en mujeres en países desarrollados, pero esta relación es directa en los países en desarrollo. En España, por ejemplo, hay una baja prevalencia de obesidad en mujeres entre 18 y 44 años de nivel educativo elevado.

Las tasas más elevadas de prevalencia de obesidad mórbida y también de obesidad extrema se observa en las mujeres con bajo nivel educativo (es casi cinco veces la tasa estimada para el total de mujeres con un nivel educativo elevado).

En síntesis hay mayor prevalencia de obesidad global y obesidad mórbida, con mayor afectación en grupos con menor nivel educativo y socioeconómico.<sup>105</sup>

### **3.2.4 Resistencia a la insulina y síndrome metabólico como causa de DM2**

La resistencia a la insulina (RI)<sup>86,109</sup> se define como una condición caracterizada por una menor actividad biológica de la hormona en sus diferentes acciones metabólicas, siendo las más evidentes las relacionadas con el metabolismo de la glucosa, tanto en las células del tejido adiposo como en las musculares y hepáticas. Sin embargo hoy se sabe que son varios los tejidos en que puede manifestarse este fenómeno<sup>86</sup>. Por otra parte, la célula beta responde aumentando la secreción de insulina para compensar el efecto de su acción tisular y preservar la normalidad de la tolerancia a la glucosa.

La insulina ejerce su acción sobre múltiples tipos de células, y a diferencia de otras hormonas, su secreción se regula a través de la sensibilidad de sus efectores. A su vez la resistencia a la acción de la insulina se expresa diferente en los distintos órganos y vías intracelulares; de este modo en la vía de la glucosa dependiente de la fosfatidilinositol 3 kinasa (PI-3K) se manifiesta la resistencia a la estimulación de la insulina; en cambio en la vía de la proteína kinasa mutágenas activada (MAP-K) se intensifica la señal como consecuencia de la hiperinsulinemia compensatoria<sup>109</sup>. Por lo tanto, es difícil contar con un método que evalúe la sensibilidad a la acción de la insulina sobre cada tejido específico.

La RI<sup>86,110,111</sup> está asociada estrechamente a patologías crónicas como la DM2, el síndrome de ovario poliquístico (SOP), la enfermedad por hígado graso no alcohólica (EHNA), la enfermedad coronaria y se lo considera el mecanismo fisiopatológico principal en el Síndrome Metabólico (SM); descrito inicialmente como síndrome “X” por Reaven en 1988<sup>112</sup>; incluía los siguientes componentes:

- Resistencia a la insulina<sup>110</sup>.
- Hiperinsulinemia.
- Hipertensión arterial.
- Dislipemia con reducción del HDL y aumento de los triglicéridos (TG).
- Riesgo aumentado de DM y enfermedad coronaria.

Otras anormalidades asociadas son: intolerancia a la glucosa, hiperuricemia, aumento de marcadores de disfunción endotelial, del activador de plasminógeno 1 (PAI- 1) y del fibrinógeno y de los marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva (PCR).

Actualmente el Síndrome metabólico es entendido como un conjunto de características clínicas y de laboratorio que definen un riesgo elevado de desarrollar enfermedad cardiovascular (ECV) y o DM independientemente de la RI. Aunque algunos autores discuten acerca de si el síndrome metabólico constituye un factor de riesgo mayor que la suma de cada una de sus partes, en general se acepta como una definición operacional útil para pesquisar en forma clínica los sujetos en riesgo y para estimar la prevalencia<sup>110,112</sup>.

#### ***3.2.4.1 Causas de resistencia a la insulina***

La RI tiene una clara base genética y está influida por factores epigenéticos que actúan desde la vida intrauterina como el retardo del crecimiento o la DM gestacional, y factores ambientales como el sedentarismo y la sobrenutrición que favorecen su desarrollo en

la vida adulta. Estos últimos son más frecuentes en pacientes con obesidad abdominal, androide o visceral.

En menos del 0,5% de los pacientes la RI<sup>113</sup> se puede presentar sin sobrepeso u obesidad asociada. Estos casos tienen una RI severa y generalmente presentan un defecto miogénico. Puede agruparse en aquellos que comprometen la señalización de la insulina, y los que afectan la función y el desarrollo del tejido adiposo, como las lipodistrofias. Hay que estimar, que dependiendo de la severidad de la mutación, la alteración de la tolerancia a la glucosa puede presentarse desde el periodo neonatal hasta la cuarta década de la vida o más tardíamente y que muchas de estas variantes genéticas pasan desapercibidas o son subdiagnosticadas por falta de estudios apropiados.

Desde el punto de vista clínico<sup>103,111</sup> este síndrome se manifiesta por acantosis nigricans y la disfunción ovárica en mujeres, que están presentes en casi todos los casos. En cambio la dislipemia, con TG y LDL altas, la esteatosis hepática y la lipodistrofia, se observan solo en algunos subtipos. La hiperglucemia puede no ser la manifestación inicial y algunos pacientes presentan episodios de hipoglucemia postprandial que pueden llevar a síntomas neuroglucopénicos severos. La presencia de hipoglucemia poscarga debería alertar sobre esta posibilidad diagnóstica.

La RI, en otros casos puede estar mediada por mecanismos inmunológicos adquiridos que generan anticuerpos contra la insulina o su receptor, bloqueando la acción de la hormona o induciendo una destrucción autoinmune de los adipocitos. Esto se manifiesta por lipodistrofia severa, asociada a otras patologías autoinmunes como la hepatitis crónica, anemia hemolítica y enfermedad tiroidea autoinmune.<sup>114</sup>

#### **3.2.4.2 Etiopatogenia de la resistencia a la insulina<sup>111</sup>**

La insulina ejerce su acción fisiológica uniéndose primero a su receptor, activando la subunidad beta e induciendo la fosforilación de residuos de tirosina, lo que resulta en la traslocación del sustrato del receptor de insulina 1 (IRS1) hacia la superficie de la membrana. Esto gatilla el transporte de glucosa al interior de la célula por activación de enzimas.

En sujetos insulinoresistentes se ha demostrado que existe un deterioro de la fosforilación de IRS1 mediada por la insulina, lo que lleva a una disminución del transporte de glucosa y a otros defectos en el metabolismo intracelular. Además, como la activación

normal del IRS1 estimula la enzima óxido nítrico sintetasa favoreciendo la vasodilatación, su alteración determina menor liberación de óxido nítrico, causando disfunción endotelial.

La implementación del “*clamp euglicémico hiperinsulinémico*” a fines de los años ‘70 por De Fronzo, fue fundamental para establecer las bases fisiopatológicas, tanto de la resistencia a la insulina como de la DM, y el papel que juega cada órgano involucrado<sup>86</sup>.

Alteraciones que presenta cada uno de ellos<sup>86,102,115,116</sup>:

1- Músculo: a este nivel se producen alteraciones del transporte de glucosa por defectos en la traslocación del transportador GLUT4, disminuyendo la oxidación de glucosa y la síntesis de glucógeno.<sup>115</sup>

La vía de la MAP-K, relacionada con mecanismos intracelulares de proliferación, inflamación y aterogénesis,<sup>102</sup> mantiene su respuesta normal a la insulina y, en condiciones de hiperinsulinemia, favorece las complicaciones asociadas al mayor riesgo cardiovascular de estos casos<sup>103,109</sup>.

2- Hígado<sup>117</sup> en condiciones fisiológicas el hígado es el principal responsable de producir la glucosa necesaria para mantener en el ayuno las funciones cerebrales. Después de una abstinencia nocturna de alimentos, los DM2 tienen una tasa de producción de glucosa casi el 25% superior de los sujetos no diabéticos, y el nivel de insulina hasta tres veces mayores, indicando una resistencia al efecto supresor de la insulina sobre la producción hepática de glucosa o neoglucogénesis. La alteración de la glucemia en ayunas que presentan algunos individuos intolerantes a la glucosa o insulinoresistentes, es consecuencia de esta RI hepática y neoglucogénesis aumentada.

3- Cerebro<sup>102,116</sup> los centros regulatorios del apetito y la saciedad se localizan en núcleos hipotalámicos. Estudios realizados con resonancia magnética funcional en sujetos obesos a los que se les administró una carga oral de glucosa demostraron que, a pesar de una respuesta de insulina aumentada, hubo un efecto inhibitorio reducido y retardado en las áreas relacionadas con la regulación del apetito. Esto sugiere que en el cerebro también se manifiesta la resistencia a la acción de la insulina, y explicaría porque los sujetos obesos e insulinoresistentes presentan una ingesta aumentada a pesar de la hiperinsulinemia<sup>86</sup>.

4- Tejido adiposo<sup>106</sup> en los pacientes con RI existe una mayor lipólisis en el adipocito por la disminución de la sensibilidad a la insulina y a su efecto antilipolítico, lo que resulta en una elevación de los ácidos grasos libres (AGL) en la circulación. El aumento crónico de los AGL, especialmente durante la noche, determina mayor RI hepática y

muscular, con mayor neoglucogénesis, y disminución de su captación periférica y también un deterioro de la secreción de insulina. Además los adipocitos tienen una menor capacidad de almacenar triglicéridos, y cuando esta se excede, se produce un desborde hacia el hígado, músculo, células beta y endoteliales, determinando mayor resistencia a la insulina, disminución de la secreción de insulina y aterosclerosis.

El tejido adiposo<sup>113,118</sup> libera una serie de mediadores denominados adipocitoquinas o adipoquinas, como la leptina, adiponectina, resistina, visfatina, apelina, omentina, chemerina, nesfatina y otras citoquinas como interleuquinas-6 (IL-6), inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) y factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa). La RI induce en los adipocitos la producción de las adipoquinas inflamatorias aterogénicas y disminución de la secreción de insulinosensibilizadores. Mencionaremos los más importantes:

- a. *Adiponectina*<sup>116,119</sup>: esta proteína es sintetizada principalmente por el tejido adiposo blanco, y también en el músculo esquelético y cardíaco. Tiene acción antiaterogénicas y antiinflamatorias y se la considera como un factor protector de la RI. Sus niveles están inversamente relacionados con el perímetro de cintura y directamente con los niveles de HDL. A pesar que la adiponectina es sintetizada en tejido adiposo, en obesos de tipo visceral, en mujeres con obesidad severa, y en obesos o delgados con RI o DM2, sus concentraciones plasmáticas están disminuidas. Su efecto insulinosensibilizador sería mediado por una vía alternativa de la fosforilación de MAP-K, que además favorecería la oxidación de ácidos grasos y disminuiría la síntesis de glucosa hepática y de otros tejidos. Se ha observado una asociación significativa entre mayores niveles de adiponectina y menor riesgo de desarrollar alteraciones de la tolerancia a la glucosa.
- b. *Factor de necrosis tumoral (FNT)*<sup>103</sup>: este péptido se expresa en el tejido adiposo en seres humanos donde inhibe la captación de glucosa mediada por insulina, afectando la fosforilación del receptor de insulina. Por otra parte el FNT-alfa reduce la síntesis de adiponectina, lo que sumado a un potente estímulo en la liberación de AGL desde el tejido adiposo, puede acentuar el fenómeno de RI<sup>119</sup>.
- c. *Inhibidor del activador del plasminógeno 1*<sup>115</sup>: esta glicoproteína de cadena simple es sintetizada por células endoteliales, fibroblastos, hepatocitos y adipocitos, y está involucrada en la regulación de la fibrinólisis. Se encuentra aumentada en pacientes con enfermedad coronaria y se lo considera un factor de riesgo en enfermedad trombótica y de infarto de miocardio. En sujetos no diabéticos se ha demostrado en 5 años de seguimiento altas concentraciones de PAI-1 se asocian con alto riesgo de



desarrollar DM2. Se ha demostrado que los niveles de PAI-1 se correlacionan con IMC, tensión arterial, niveles de triglicéridos e insulina en pacientes insulinoresistentes, con DM2 y cardiopatía coronaria. Se ha demostrado que el PAI-1 en los pacientes con SM alcanza niveles más altos que en los sin SM, a diferencia del fibrinógeno, y algunos autores indican que hay una fuerte evidencia para considerarlo un componente más del SM. Esto apoyaría la condición protrombótica del SM<sup>103,120</sup>.

#### **3.2.4.3 Resistencia a la insulina y obesidad<sup>103,110,114</sup>**

- a) La obesidad está aumentando en la población mundial, constituyéndose en un problema de salud pública prioritario. El aumento de su prevalencia está asociado básicamente a malos hábitos de alimentación y sedentarismo. Además influirían otros factores como la disminución de las horas de sueño, el consumo de ciertos fármacos y embarazos a mayor edad.
- b) Se sabe que en la obesidad severa hay un importante componente hereditario, ya que tiende a presentarse en grupos familiares. Hay pocos casos relacionados con alteración de un solo gen (monogénica: mutación del gen de leptina y su receptor, de la prohormona convertasa 1, de la pro-opiomelanocortina 4-POMC4, y del factor de transcripción asociado a la diferenciación de los núcleos supraóptico y paraventricular).
- c) Entre los genes más fuertemente asociados estarían los relacionados con adipogénesis-receptores gamma del proliferador de peroxisoma (PPAR gamma), los que participan en la lipólisis, relacionados con el receptor beta adrenérgico 2 y 3; y las adipoquinas, leptina y FNT-alfa<sup>121</sup>.
- d) La función principal del tejido adiposo es almacenar el exceso de energía en forma de triglicéridos. El metabolismo lipídico está estrechamente regulado por la insulina y por el sistema simpático de acuerdo a la condición nutricional. En estado de ayuno las catecolaminas estimulan la lipogénesis. En el estado postprandial, la insulina inhibe la lipólisis y estimula la lipogénesis. Durante el desarrollo de la obesidad, los adipocitos aumentan de tamaño (hipertrofia) y en número (hiperplasia), para lograr un almacenamiento efectivo de los TG, pero cuando el exceso de energía supera la demanda, que puede cubrir el tejido adiposo, los triglicéridos se acumulan en otros tejidos constituyendo depósitos ectópicos de grasa, que pueden llevar a resistencia a la insulina (RI), de hígado y músculo y a una disminución en la secreción de insulina de la célula beta por un efecto de lipotoxicidad. Algunas investigaciones señalan que

el receptor  $\gamma$  de proliferación de peroxisoma (del inglés, *peroxisome proliferator-activated receptors* -PPAR-) sería el regulador principal de la función del adipocito, dirigiendo la diferenciación e induciendo la expresión de genes relacionados con la sensibilidad a la acción de la insulina y la captación de TG<sup>111,118,122</sup>.

- e) El aumento nocturno de AGL,<sup>117</sup> desde la grasa visceral, favorece una mayor RI muscular por daño mitocondrial y a una disminución del clearance de insulina hepático, lo que determina hiperinsulinemia a nivel periférico y portal, la que, asociada a la obesidad de tipo visceral, aumenta la actividad de la lipoproteinlipasa (LPL), la cual favorece el depósito de TG en el tejido visceral, constituyendo un círculo vicioso.
- f) Es necesario señalar que en la obesidad severa y mórbida, los mecanismos fisiopatológicos de los trastornos metabólicos no están relacionados únicamente con el aumento de grasa visceral o con la hipertrofia del adipocito. En los últimos años se ha iniciado una línea de investigación con el hipercortisolismo visceral, basado en la observación de la similitud del fenotipo y trastornos metabólicos de los pacientes con síndrome de Cushing y los obesos viscerales. Se ha podido dilucidar que estos últimos tienen una sobreexpresión de la enzima 11-beta hidroxisteroide dehidrogenasa tipo 1 (B-HSD1), que es la encargada de la activación intracelular del cortisol, transformando a la cortisona inactiva a cortisol. Esto ocurre principalmente en el hígado y en el tejido adiposo intraabdominal, y sería el hipercortisolismo esplácnico el que favorecería la obesidad visceral, dislipemia y DM2. En la última década esta enzima ha sido objeto de investigaciones como posible blanco terapéutico en la obesidad abdominal<sup>123</sup>.
- g) La obesidad, especialmente la de predominio abdominal, es una importante causa de RI<sup>110</sup> y sus mecanismos fisiopatológicos están probablemente relacionados con los defectos en la fosforilación oxidativa y la reducción de la densidad mitocondrial. Por otra parte ha sido ampliamente demostrado que la obesidad se asocia a un proceso de inflamación crónica, especialmente en el tejido adiposo visceral, en el cual se produce un desbalance entre adiponectina pro y antiinflamatoria, lo que también favorece la RI (ver figura); todas estas condiciones potencian el desarrollo de DM2, SM y ECV (ver figura 3).

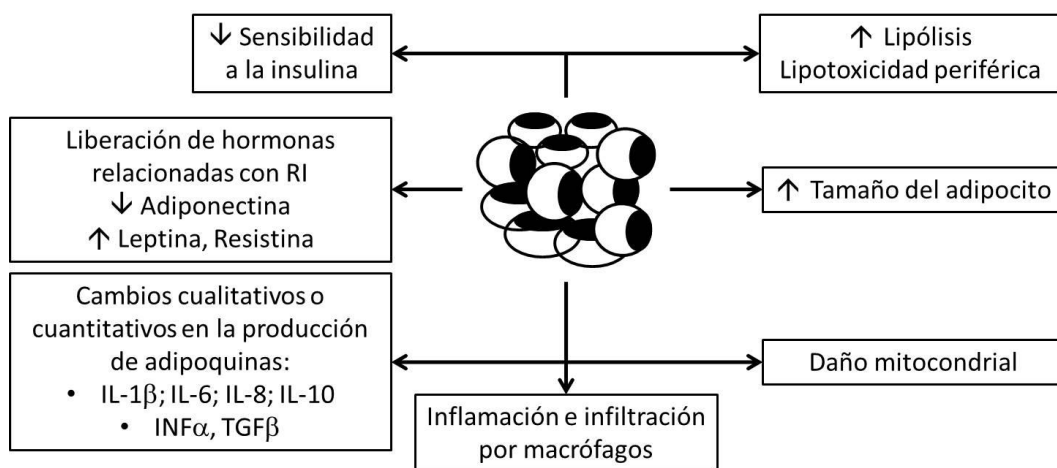


Figura 3: procesos del tejido adiposo visceral asociados a RI.

### 3.2.5 Síndrome metabólico como expresión clínica de la resistencia a la insulina

El síndrome metabólico corresponde a un conjunto de factores de riesgo para el desarrollo de DM y/o enfermedad cardiovascular. Distintos metaanálisis han demostrado que el SM aumenta 1,78 veces el riesgo relativo de eventos cardiovasculares y de muerte y 5,17 veces el de DM incidental<sup>103,115</sup>. Estos resultados muestran que el SM tiene una importante asociación con enfermedades vasculares aterosclerótica, y sus consecuencias letales, y aún mayor con DM2.

No obstante hay diversas opiniones sobre su etiopatogenia y en cuanto a si debiera ser considerado como un síndrome de RI, la consecuencia metabólica de la obesidad visceral o un factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. Algunos lo consideran un grupo de correlaciones estadísticas y no un síndrome, argumentando que no hay una etiología común, sino la suma de enfermedades presentes<sup>104,123</sup>.

El SM ha evolucionado en la literatura médica; en la primera definición dada por Reaven no se incluyó a la obesidad y se consideró a la RI como el factor unificador. En 1988, la OMS planteó una definición operacional, considerando como parámetro principal del diagnóstico de SM la intolerancia a la glucosa o DM. En los sujetos sin alteraciones de la glucemia se debía realizar el diagnóstico de RI, utilizando el clamp, la glucemia basal o el HO.M.A. de RI (figura 4).

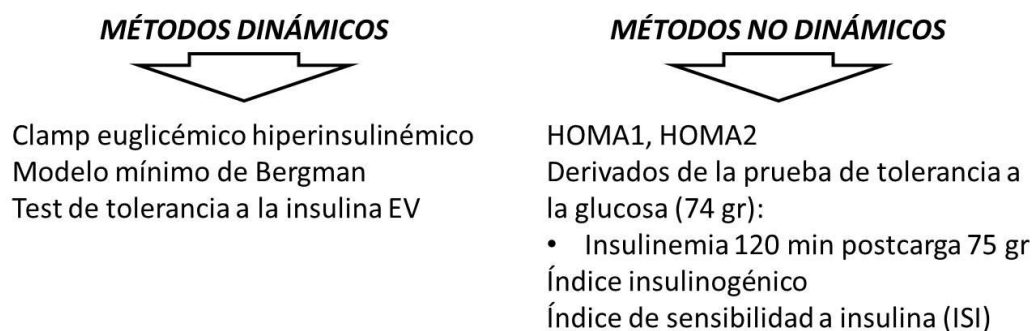


Figura 4: métodos de evaluación de la RI en humanos.

El clamp se usa en investigación y los otros dos son útiles en estudios epidemiológicos y no en la práctica diaria. Dentro de los parámetros secundarios incluyó además al IMC  $>30 \text{ Kg/m}^2$  y la microalbuminuria. El objetivo de esta definición era diagnosticar para tratar los casos positivos. En el 2001, el *National Cholesterol Education Program, Adult Treatment Panel III* (NCEP, ATP III), propuso una serie de criterios similares a los planteados por la OMS, con la diferencia que este no consideraba la evaluación de la tolerancia a la glucosa, ni la sensibilidad a la insulina o el IMC, y exige que tres de cinco componentes deben estar presentes a un mismo tiempo. Uno de estos componentes claves es la obesidad visceral o abdominal. Su objetivo es identificar pacientes con alto riesgo CV.<sup>117</sup>

En el año 2002, la *American Association of Clinical Endocrinologist* (AAACE)<sup>110</sup> vuelve a incorporar la medición de la insulinemia y parámetros clínicos, como acantosis nigricans, síndrome de apnea del sueño (SAHS), esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), anomalías en el metabolismo del ácido úrico, cambios hemodinámicos, factores protrombóticos, marcadores inflamatorios y disfunción endotelial. En el 2005 la *International Diabetes Federation* (IDF)<sup>67</sup> considera en su definición que la obesidad abdominal es condición primordial para el diagnóstico, a la que se agrega dos o más de los otros componentes. Además establece que el perímetro de cintura debe adaptarse a cada etnia, es así como la población asiática tiene más riesgo de desarrollar DM<sup>112</sup> con un perímetro de cintura menor que el definido en el ATP III, y también con un IMC  $<30$ . Finalmente en el año 2005, la *American Heart Association* (AHA) y el *National Institute of Heart, Lung and Blood Disease* (NHLB/NIH), establecen con otras sociedades científicas un acuerdo para unificar la definición de SM, aplicando los criterios del ATP III, pero adoptando el punto de corte del perímetro de cintura a la población en estudio (figura 5).

	OMS (1998)	ATP III (2001)	AACE (2002)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2005)
Insulinorresistencia	DM2, GAA, IG o IR (insulinemia basal, HOMA o clamp)	No pero, al menos tres de los siguientes	IR, hiperinsulinemia, acantosis nigricans	No	No al menos 3 de los siguientes
Obesidad central	Índice cintura/cadera, Hombre: >90 cm; Mujer: >85 cm; IMC >30	Perímetro de cintura: Hombre: >102 cm; Mujer: >88 cm		Índice cintura/cadera, Hombre: >90 cm; Mujer: >80 cm más 2 de los siguientes	Perímetro de cintura aumentado según país o etnia
Glicemia en ayunas	DM2, GAA, IG	>110 mg/dL o DM2	IG o DM2	>100 mg/dL o DM2	>100 mg/dL
Lípidos	TG: ≥150 mg/dL. HDL: Hombre: <35 mg/dL; Mujer: <39 mg/dL	TG: >190 mg/dL HDL: Hombre: <40 mg/dL; Mujer: <50 mg/dL	TG: ≥150 mg/dL. HDL: Hombre: <35 mg/dL; Mujer: <45 mg/dL	TG: >190 mg/dL HDL: Hombre: <40 mg/dL; Mujer: <50 mg/dL	
Presión arterial	≥140/90 mmHg	≥130/85 mmHg o tratamiento	HTA	≥135/85 mmHg	
Otros criterios	Albuminuria >20µg/min	No	Hiperuricemia, Hipercoagulabilidad, disfunción endotelial, microalbuminuria, SOP, enfermedad coronaria	No	

Figura 5: criterios diagnósticos del SM, según diferentes Consensos<sup>67,110</sup>.

### ***Prevalencia del síndrome metabólico***

La prevalencia varía dependiendo de la población, de la etnia y del sexo (tiende a ser más frecuente en mujeres), aumenta con la edad, y es más prevalente en niveles socioeconómicos bajos. Además en un mismo grupo puede haber diferencias de acuerdo a la definición de SM<sup>110,112</sup> (si incluyen a DM o no y al punto de corte que define a la glucemia normal).

Analizando a los adultos mayores de 20 años del *National Health Nutrition Examination Survey* (NHANES), 1988-1994 y con los criterios de ATP III, se demostró un prevalencia ajustada por edad del 23,9% en población americana, la que fue menor a la obtenida aplicando la definición de la OMS (25%), predominando en mexicanos-americanos y mujeres afroamericanas. La misma cohorte analizada en 1999-2002, presentó un aumento de prevalencia del 35%.<sup>116,117</sup>

#### ***3.2.5.1 Obesidad central, abdominal o visceral, elemento cardinal del SM***

En un estudio de corte transversal que incluyó a los participantes adultos del NHANES 2003-2004, se observó que la prevalencia de HTA, HDL bajo, TG y PCR elevados, DM e historia familiar de IAM aumentó significativamente en los individuos con IMC >30, pero también en los con IMC normal y perímetro de cintura elevada.<sup>102,106</sup>

El *National Health Information Survey III Protocol* estableció la forma de determinar correctamente el perímetro de cintura, tomando como referencia, para colocar la cinta de medir, el punto que une la línea que pasa por el borde superior de la cresta ilíaca derecha y la línea axilar media, manteniendo un plano horizontal alrededor del abdomen<sup>120</sup>. Pero hay que considerar que el perímetro de cintura es la suma de la grasa subcutánea y de la grasa visceral. La técnica de la TAC ha permitido evaluar la compartimentalización de la grasa abdominal. En el estudio realizado en los integrantes del Framingham, se evaluó en hombres y mujeres de distintos rangos etarios el porcentaje de grasa visceral y subcutánea y su correlación con el perímetro de cintura, y se demostró que alrededor del 30% de los sujetos presentaba una circunferencia de cintura elevada a expensas de la grasa subcutánea y que el 20% de los que presentaban circunferencia de cintura normal, tenían aumento de la grasa visceral. Por otra parte demostraron que en adultos mayores, la disminución del IMC y del perímetro de cintura es a expensas de grasa subcutánea y masa muscular, no así de grasa visceral, por lo que persiste el riesgo metabólico aumentado.<sup>106</sup> Por eso, es importante tener en cuenta que tanto la circunferencia de cintura como el IMC pueden subdiagnosticar algunos casos de riesgo y que al no disponer en forma amplia de métodos radiológicos para la confirmación diagnóstica, se debe considerar todos los parámetros de la evaluación del SM<sup>104,110</sup>.

### **3.2.5.2 Tratamiento de la resistencia a la insulina**

Diversos estudios han demostrado que la reducción del 5% al 10% del exceso de peso, logra reducir la glucemia, la tensión arterial, LDL y el riesgo coronario. El *Diabetes Prevention Program* (DPP) demostró que el cambio intensivo del estilo de vida logra una reducción significativa en 6 meses, y una reducción del riesgo de progresión de intolerancia a la glucosa a DM del 58% a los 4 años<sup>124</sup>. Por lo tanto, las medidas no farmacológicas son la base de la terapia de esta condición. Sin embargo esto exige una gran adherencia del paciente, por lo que se requiere del apoyo de un equipo multidisciplinario que cuente con Nutricionista, Psicólogo, Kinesiólogo, para corregir los malos hábitos dietéticos y el sedentarismo.

#### ***Dieta***<sup>116</sup>

En los sujetos con RI hay acuerdo de indicar que el 50% de la ingesta calórica total este constituida por carbohidratos. En cuanto a las proteínas deben aportar el 20% del total de calorías y los lípidos el 30%. Para la prevención y tratamiento de la dislipidemia se recomienda una dieta baja en grasas saturadas con no más del 7% de las calorías totales,

menos de 1% de grasas trans, y menos de 200 mg de colesterol al día. Se debe evitar el consumo de hidratos de carbono con alto índice glucémico y aumentar el consumo de fibras, granos no procesados y ácidos grasos no saturados. Es importante saber que varios factores pueden influir en la respuesta glucémica a los alimentos. Entre estos están el contenido total de carbohidratos, el tipo de azúcar (glucosa, fructosa, sacarosa lactosa), la naturaleza del almidón (amilosa, amilopectina) la presencia de otros componentes enlentecedores de la digestión, (letinas, fitatos, tanino y combinaciones con proteínas), y por último el grado de cocción y procesamiento del alimento. Pero la cantidad total de carbohidratos en la dieta sigue siendo el principal factor en la respuesta glucémica a los alimentos.

En pacientes con RI al igual que los DM2, es útil reemplazar parte de los carbohidratos por ácidos grasos monoinsaturados, para reducir la hiperglucemia e hipertrigliceridemia posprandial. Por otra parte, es importante aumentar los alimentos ricos en fibras, consumiendo por lo menos cinco porciones al día de verduras o frutas secas y también agregar legumbres. Estos además de reducir la respuesta insulínica, aportan una serie de vitaminas y minerales importantes para la salud. El aporte de fibras debe ser en forma viscosa (pectina, goma guar), porque así se reduce el vaciamiento gástrico y la absorción de nutrientes en el intestino delgado. No obstante para lograr una reducción del LDL del 5% y del riesgo coronario, se recomienda adicionar grandes cantidades de fibra (15-20 g/día) lo cual muchas veces no es tolerado por los pacientes, debido a los efectos colaterales, dolor abdominal, meteorismo y diarrea<sup>110</sup>.

Los pacientes con IMC entre 25 y 29,9 Kg/m<sup>2</sup> deben seguir un régimen hipocalórico moderado (800 a 1400 cal).<sup>116</sup> El cálculo calórico debe calcularse multiplicando el peso deseado por 25-35 Kcal/kg, según la intensidad de la actividad física. Los pacientes con IMC de 35-39,9 Kg/m<sup>2</sup> requieren una dieta que produzca un déficit de 500 Kcal/día para alcanzar una pérdida de peso de 0,5 Kg por semana.

### **Actividad física**<sup>104,120</sup>

Se debe complementar la dieta con un programa de ejercicios de acuerdo a cada paciente, considerando la edad, entrenamiento previo, y patologías que comprometan el aparato locomotor y cardíacas. En las últimas dos décadas se han publicado estudios acerca del efecto de la reducción de peso y aumento de la actividad física en el desarrollo de DM2 en población de alto riesgo. De estos estudios el *Finnish Diabetes Prevention Study*, publicado en el 2001, el *Da Qing study* en China, publicado en 2002 y el DPP en los EEUU<sup>125</sup>, han

demostrado que con una disminución del exceso de peso no mayor del 10%, se logra una reducción del riesgo de progresión de intolerancia a la glucosa a DM2 cercano al 58%, con una baja del LDL y reducción el 5% en el riesgo de enfermedad coronaria. De los estudios previos deriva la recomendación de realizar un ejercicio moderado como caminata o bicicleta 150 minutos semanales, con un mínimo de 30 minutos al día, para disminuir los niveles de glucemia y reducir el riesgo de DM2 y la presión arterial sistólica elevada<sup>104,120</sup>.

### 3.2.5.3 Tratamiento Farmacológico de la Insulinorresistencia

#### A) Insulinosensibilizadores

Estos medicamentos disminuyen la progresión a DM2 en sujetos con intolerancia a la glucosa, pero no hay evidencias disponibles para SM. Por lo tanto su uso se reserva para algunos casos.

La metformina es una biguanida con efectos metabólicos beneficiosos, pero cuyos mecanismos no han sido completamente dilucidados. La acción principal es la disminución de la producción hepática de glucosa a través de la reducción de la neoglucogénesis. Además tiene un efecto periférico del aumento de la captación de glucosa mediada por insulina por un incremento en la actividad y translocación de los transportadores de glucosa GLUT 1 y GLUT 4. Esto ocurre en el músculo, pero se han visto también que aumenta la utilización de glucosa en el intestino. Otros efectos positivos son la disminución de la oxidación de ácidos grasos y de la activación del PAI-1.

Más recientemente se ha observado en obesos no diabéticos que la metformina aumenta los niveles del *glucagon like peptide 1* (GLP1) y disminuye la actividad de la DPP-IV (dipeptidil peptidasa IV). En modelos experimentales se ha observado que la metformina tiene efectos en el eje incretínico, aumentando la expresión del receptor de GLP1 y de otros genes en el islote pancreático, que favorecerían la secreción de insulina en condiciones de hiperglucemia<sup>109,126</sup>.

Diferentes estudios han demostrado la utilidad de la metformina de disminuir la progresión a DM2 desde la intolerancia a la glucosa.

En cuanto a la reducción del riesgo cardiovascular, el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS 34)<sup>127</sup> demostró que en DM2 la metformina usada como



monoterapia o en asociación a insulina u otros antidiabéticos, reduce en forma significativa la mortalidad cardiovascular.

Otra observación es que los pacientes tratados con este fármaco no aumentan de peso. Es decir, la metformina es útil en el tratamiento de la RI asociada a intolerancia a la glucosa o DM2 y para EHNA<sup>126</sup>.

#### B) Glitazonas

Son activadores del PPAR gamma, aumentan la sensibilidad a la acción de la insulina en el músculo esquelético y también disminuyen la producción hepática de glucosa. Producen un descenso de la concentración plasmática de AGL, reduciendo el efecto inhibitorio de estos en la captación de glucosa por el músculo (ciclo de Randle). También estas drogas disminuyen la producción de FNT alfa por el adipocito, importante mediador de RI. Aunque la rosiglitazona demostró en el *Diabetes Reduction Assessment with Ramipril Medication* (DREAM) un retraso en la progresión de intolerancia a la glucosa a DM2, en un metaanálisis se observó mayor riesgo de infarto. Tiene efectos beneficiosos en SM: reducción de la relación cintura/cadera, de la presión arterial y de los TG.<sup>128</sup>

#### D) Antihipertensivos

Los IECA aumentan la secreción de insulina. Los beta-bloqueantes de tercera generación como el carvedilol pueden disminuir la RI periférica, causa vasodilatación y es antioxidante.<sup>120</sup>

#### C) Hipolipemiantes

La dislipemia se caracteriza por HDL bajo e hipertrigliceridemia. El HDL puede incrementarse por medidas no farmacológicas como aumentando la actividad física, y disminuyendo de peso. Las drogas que aumentan el HDL son el ácido nicotínico, y en menor cuantía fibratos y estatinas.<sup>117</sup>

Para el tratamiento de la hipertrigliceridemia los fibratos son los más indicados. El estudio *Veterans Affairs HDL Intervention Trial* (VA-HIT) demostró una reducción del 35% de eventos coronarios con el gemfibrozil en pacientes con tres o más componentes del SM o diabéticos.<sup>113</sup>

Los fibratos pueden adicionarse a la terapia con estatinas (a excepción del gemfibrozil) en pacientes que no logran la reducción de los triglicéridos y aumento del HDL, reduciendo el riesgo hasta 205 mg/dL.

En cuanto al LDL en pacientes de muy alto riesgo se deberá disminuir por debajo de 100 mg/dL, lo ideal es 70 mg/dL, y en los de riesgo moderado a 130-150 mg/dL. Las estatinas son las drogas de elección.<sup>103</sup>

#### E) Terapia antitrombótica

Como ya se dijo la RI y el SM están asociadas a factores procoagulantes y antifibrinolíticos. Se usa en estos casos ácido acetil salicílico<sup>104,120</sup> y descenso de peso.

#### F) Reducción de peso

Se debe contar para este objetivo con un equipo multidisciplinario que incluya apoyo psicológico, nutricional y kinésico.

La terapia farmacológica es el Orlistat que es un inhibidor de la lipasa intestinal que reduce la absorción de grasas en un 30%. El estudio *Xenical in the prevention of Diabetic in Obese Subjects* (XENDOS), demostró una menor progresión a DM2 en obesos tratados por un periodo de cuatro años, pero no ha sido bien definido su efectividad en reducir el riesgo cardiovascular en el síndrome metabólico<sup>129</sup>.

La cirugía bariátrica es una terapia que posee fuertes evidencias en la mejoría de las complicaciones metabólicas y comorbilidades asociadas a la obesidad mórbida, como HTA, DM2, dislipemia, hiperuricemia, EHNA, apnea obstructiva del sueño, SOP, infertilidad, problemas osteoarticulares y reducción del riesgo cardiovascular<sup>6,130,131</sup>.

### **3.2.6 Manejo de la obesidad en diabéticos tipo 2/Recomendaciones ADA 2016<sup>132</sup>**

Se ha demostrado que:

- Al retrasar la progresión de prediabetes a DM2 puede ser beneficioso para el tratamiento.

- Pérdida de peso moderada y sostenida mejora el control glucémico y reduce la necesidad de medicamentos hipoglucemiantes.

#### 1) Recomendaciones generales calcular el IMC<sup>106</sup>

En cada encuentro con el paciente para determinar la presencia de sobrepeso u obesidad se los debe aconsejar respecto a que a mayor IMC mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y mortalidad.

Objetivos generales: evaluar la preparación del paciente para lograr la pérdida de peso, determinar objetivos de pérdida de peso y la estrategia de tratamiento

Enfoque en la dieta, actividad física, y estrategias de comportamiento para lograr los objetivos. Recomendar:

- Dieta hipocalórica de 500-750 kcal/día para las personas que alcanzan la pérdida de peso a corto plazo.
- Prescribir a largo plazo (más de 1 año) un programa de control de peso.
- Realizar contacto con el paciente mensualmente, con monitoreo continuo de peso corporal para prescribir una dieta baja en calorías.
- Estimular altos niveles de actividad física (40 min/día) para lograr la pérdida de peso a corto plazo.
- Asesoramiento integral de gestión de peso a largo plazo para mantener la pérdida de peso.

#### 2) Tratamiento farmacológico de la obesidad<sup>102</sup>

En la terapia de reducción de la glucosa, a través medicamentos que pueden afectar el peso en personas con DM2, que tienen sobrepeso o son obesos. Se debe:

- Considerar los efectos adversos de los medicamentos hipoglucemiantes antes de prescribirlos.
- Minimizar en lo posible los medicamentos para comorbilidades que se asocian con el aumento de peso entre diabéticos tipo 2 con  $IMC \geq 27 \text{ kg/m}^2$ .
- Los medicamentos para la pérdida de peso deberían indicarse como complemento a la dieta, la actividad física y el asesoramiento del comportamiento.

Los beneficios potenciales de estos medicamentos deben sopesarse con los riesgos potenciales. Si un individuo al que se le prescribió medicamentos no pierde >5% del peso corporal después de 3 meses o experimenta problemas de tolerabilidad:

- Suspender el medicamento.
- Use un medicamento alternativo.
- Considere la cirugía bariátrica en diabéticos tipo 2 adultos cuyo IMC es >35 kg/m<sup>2</sup>.  
No hay pruebas suficientes para recomendar la cirugía bariátrica en personas con IMC ≤35 kg/m<sup>2</sup> fuera de los protocolos de investigación sobre las ventajas de la cirugía.
- Apoyo y seguimiento de por vida son necesarios.

## 3.3 Cirugía Bariátrica y Metabólica

### 3.3.1 Cirugía bariátrica

La importancia de la obesidad radica no solo en aspectos epidemiológicos sino también en la gravedad de sus complicaciones y patologías asociadas entre las que se destacan alteraciones metabólicas como la RI, dislipidemias, SM y DM2; compromiso cardiovascular como disfunción endotelial, hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión arterial y ateromatosis; neoplasias (colon, mama, endometrio, páncreas, riñón, esófago y vesícula biliar); alteraciones pulmonares como asma y apnea obstructiva del sueño, EHNA y reflujo gastroesofágico, osteoartritis y enfermedades sicosociales, depresión); patología renal y enfermedades ginecoobstétricas (ovario poliquístico, malformaciones fetales, complicaciones perinatales).<sup>133</sup>

A partir del siglo XIX, se ha observado que la resección gástrica e intestinal extensa, produce una reducción importante de peso corporal. En la década del 50 se desarrollaron técnicas malabsortivas, tendientes a disminuir el área de absorción de nutrientes, por medio de un cortocircuito o bypass de asas de intestino delgado, lo cual disminuye la incorporación de calorías de la ingesta. Posteriormente en la década de 1960, y para potenciar los efectos malabsortivos fueron incorporadas las técnicas restrictivas, que mediante la reducción del volumen gástrico restringen la ingesta e inducen saciedad precoz.<sup>134</sup>

A partir de la década del 1970 se desarrollaron técnicas solo restrictivas y muchos procedimientos se hacen combinados y presentan diferencias en cuanto a reducción de peso, la evolución de las comorbilidades y la tasa de complicaciones. En promedio la cirugía bariátrica disminuye el IMC de 10-15 Kg/m<sup>2</sup> y el peso en 30-50 Kg.<sup>135</sup>

Las indicaciones actuales de la cirugía bariátrica consideran una obesidad clínicamente severa, con IMC  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>, o  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup> asociado a comorbilidades (DM2), cuando intervenciones menos agresivas han fracasado y el paciente presenta un alto riesgo de morbilidad y mortalidad asociado a su obesidad.<sup>136</sup>

### 3.3.1.1 Resultados clínicos

Tabla 6: resultados clínicos según tres procedimientos bariátricos<sup>136</sup>

<b>Resultados</b>	<b>DBP</b>	<b>Banda gástrica</b>	<b>Bypass gástrico</b>
Reducción % EP	72	48-68	62
Resolución DM2%	98	48-72	84
Resolución HTA%	81	28-73	75
Mejoría de la dislipemia %	100	71-81	94
Mortalidad operatoria %	1,1	0,1	0,5

*Referencias: DBP: derivación biliopancreática; EP: exceso de peso; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HTA: hipertensión arterial.*

Si bien la relación existente entre las resecciones gástricas o intestinales y la mejoría de la DM eran conocidas desde hacía varias décadas, no fue hasta los últimos años en que se desarrolló la cirugía bariátrica por vía laparoscópica, que pasó a considerarse una herramienta en el tratamiento de la DM2.

### 3.3.1.2 Evolución de la DM postcirugía bariátrica

En el 2004 se publicaron dos importantes estudios en los que se informó la evolución de la DM postcirugía bariátrica en individuos con obesidad mórbida. Sjöström y cols<sup>137</sup>, observaron en una cohorte de más de 4000 pacientes sometidos a distintas técnicas de cirugía bariátrica una reversión de la DM del 72% en el grupo quirúrgico versus el 21% en la cohorte de control a 2 años de seguimiento ( $p < 0,001$ ). La recuperación fue definida como glucemias en ayunas  $< 126$  mg/dL, en ausencia de terapias hipoglucemiantes. Un metaanálisis de Buchwald y cols<sup>134</sup>, que incluyó 22094 pacientes (2507 Diabéticos), a quienes se le practicaron diferentes procedimientos bariátricos y fueron seguidos por 30 días, demostró una resolución completa de la DM del 76,8% y una mejoría del 86%. La resolución completa fue definida como desaparición de la enfermedad o de la necesidad de terapia.

Dixon y cols<sup>138</sup>, en el 2008, realizaron un estudio aleatorio prospectivo y controlado, para comparar la remisión de la DM con terapia quirúrgica versus terapia médica, con un seguimiento de dos años, que incluyó 60 diabéticos tipo 2; 30 fueron sometidos a banda

gástrica ajustable por vía laparoscópica y 30 recibieron terapia convencional con un control multidisciplinario. La remisión definida como glucemia en ayunas <126 mg/dL y HbA1c <6,2, sin fármacos antidiabéticos (salvo metformina en algunos casos), se observó en el 73% del grupo quirúrgico y 13% del grupo de tratamiento médico.

A pesar de la heterogeneidad de los trabajos citados, todos ellos muestran una evolución favorable de la DM con el tratamiento quirúrgico, que ha sido siempre superior al tratamiento médico. Un aspecto destacable es que la disminución de los niveles de glucemia se observa precozmente, durante los primeros días posteriores al procedimiento y antes que se produzca una reducción significativa de peso<sup>10</sup>, lo que sugiere que este mecanismo no es el único en explicar el beneficio metabólico de la cirugía bariátrica.

### ***Mecanismos de control glucémico postcirugía bariátrica***

Han sido descritos numerosos efectos de los diferentes procedimientos bariátricos sobre la secreción y acción de diversas hormonas gastrointestinales y su impacto en la función betacelular y sensibilidad a la insulina. En el *bypass* gástrico se produce una nueva disposición anatómica y del flujo de nutrientes, reducción del tamaño gástrico, manipulación vagal, alteración del flujo biliar, modulación de la microbiota intestinal, y modificación de hormonas gastrointestinales.<sup>125</sup>

### **3.3.2 Cirugía metabólica**


La cirugía metabólica ha supuesto la incorporación de procedimientos quirúrgicos al arsenal terapéutico de situaciones clínicas tradicionalmente consideradas de manejo exclusivamente médicos.

En 1978, Buchwald y Varco<sup>9</sup> precisaron el concepto de cirugía metabólica definiéndola como “la manipulación operacional de un órgano o sistema normal para lograr un resultado biológico que suponga una ganancia de salud”.

El impacto de la cirugía bariátrica sobre la ganancia de salud, más allá de la pérdida de peso, ha supuesto un cambio de pensamiento en las sociedades científicas, y desde el 2007 incluyen en su nombre el término metabólico: *American Society for metabolic and Bariatric Surgery*, *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders*, y en el caso de España, Sociedad Española de Cirugía de la Obesidad Mórbida y Enfermedades Metabólicas.<sup>9</sup>

Existen diversas guías y consensos, nacionales e internacionales que establecen las indicaciones para cirugía bariátrica en pacientes con DM2. Todas ellas comparten aspectos comunes tales como el fracaso de tratamientos previos, la no existencia de contraindicaciones específicas y el compromiso del paciente para continuar el seguimiento a largo plazo.

La figura 6 sobre indicaciones de la cirugía bariátrica en pacientes con DM2, muestra las recomendaciones actuales de la *International Diabetes Federation* (IDF), la *American Diabetes Association* (ADA) y el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), la *International Federation for the Surgery of Obesity-Asian Pacific Chapter* (IFSO-APC) y las recomendaciones conjuntas de la *American Association of Clinical Endocrinologist, The American Society for metabolic and Bariatric Surgery* (AAACE/TOS/ASMBS)<sup>136,139</sup>. (Figura 6)



	<b>IDF 2011</b>	<b>ADA 2013</b>	<b>NICE 2006</b>	<b>IFSO-APC 2011</b>	<b>AAACE/TOS/ASMBS 2013</b>
<b>Recomienda prioridad de cirugía</b>	IMC >40; IMC >35 asociada a DM2 u otras comorbilidades no controladas con tratamiento médico óptimo	No prioridad para ningún grupo	IMC >50	IMC >35 con o sin comorbilidades	IMC >40; IMC >35 asociado a una o más comorbilidades
<b>Umbral de IMC con DM2</b>	IMC >35; IMC >30 asociado a DM2 u otras comorbilidades no controladas con tratamiento médico óptimo	IMC >35 asociado a DM2 u otras comorbilidades no controladas con modificaciones de estilo de vida ni tratamiento farmacológico	IMC >35 con comorbilidad asociada	IMC >30 asociado a DM2 u otras comorbilidades no controladas con tratamiento médico óptimo	IMC >30 asociado a DM2 o SM, aunque la evidencia limitada en cuanto a número de individuos u seguimiento a largo plazo
<b>Comentarios</b>	Ajustar criterio de IMC en población asiática	Si IMC <35 solo en protocolos de investigación		Considerar como alternativa (no 1ª elección) en IMC >27,5 si mal control de DM2 o SM	

Figura 6: indicaciones de cirugía bariátrica según diferentes Consensos.<sup>139</sup>



La *cirugía metabólica* debe ser una opción recomendada para tratar la DM2 en los candidatos quirúrgicos adecuados con obesidad clase III (IMC  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>), con independencia del nivel de control o complejidad de los regímenes para bajar la glucosa, así como en pacientes con obesidad Clase II (IMC 35,0-39,9 Kg/m<sup>2</sup>) con inadecuado control de la glucemia, a pesar del estilo de vida y la terapia médica óptima.<sup>19,140</sup>

La cirugía metabólica también debe ser considerada como una opción para tratar la DM2 en pacientes con obesidad clase I (IMC 30,0-34,9 Kg/m<sup>2</sup>) y la hiperglucemia mal controlada a pesar del tratamiento médico en dosis máxima con medicamentos orales y/o insulinoterapia.<sup>140</sup>

La cirugía metabólica debe realizarse en centros de alto volumen con equipos multidisciplinarios que entienden y tienen experiencia en el manejo de la DM y la cirugía gastrointestinal.<sup>140</sup>

### **3.3.2.1 Efectos fisiológicos de la cirugía metabólica**

Las cirugías gastrointestinales dan lugar a importantes cambios fisiológicos, por ejemplo el BGYR y GVM pueden reducir el apetito de manera importante, incluso antes de la pérdida de peso.<sup>140</sup>

La fisiopatología de la DM2 como ya se dijo en todo este trabajo, se caracteriza por una combinación de resistencia a la insulina y una secreción defectuosa de la insulina, y el *bypass gástrico* puede mejorar o normalizar ambos problemas. El BPGYR *restaura la primera fase de la respuesta insulínica* y esto da lugar al incremento de la secreción del péptido C y de insulina tras la ingesta de nutrientes, lo que sugiere una mejoría de la función de la célula beta. Estudios en animales también sugieren que esta intervención puede incrementar la masa pancreática de células beta, que está típicamente reducida en la DM2 en la fase más avanzada.<sup>141</sup>

Todavía no se comprende con precisión como influye la cirugía en el equilibrio apetito/saciedad y sensibilidad/secreción de insulina. Se han investigados distintos mecanismos, como cambios de las concentraciones de hormonas intestinales, la sensibilidad de los nutrientes, el metabolismo de la glucosa intestinal, el metabolismo de los ácidos grasos y la microbiota.<sup>135,136</sup>

### **3.3.2.2 Cambios en las hormonas intestinales**

Tras la cirugía bariátrica se producen cambios de diferentes hormonas gastrointestinales que están implicadas en los mecanismos fisiopatológicos del control del apetito y de la remisión de la DM2.<sup>12,142</sup>

#### **3.3.2.2.1 Grelina**

La Grelina es una hormona orexígena que se sintetiza en el antro y en el fundus gástrico.<sup>143</sup> Estimula al núcleo Arcuato del hipotálamo, lo que conduce a la sensación de hambre al comienzo de la ingesta. También incrementa el vaciamiento gástrico y la motilidad intestinal. Los niveles de Grelina disminuyen drásticamente tras la gastrectomía vertical al extirparse toda el área celular productora de esta hormona. Después del BGYR<sup>144</sup> y derivación biliopancreática (DBP) la mayor parte de los estudios han encontrado un descenso de los niveles de Grelina, pero no tan marcados como con la gastrectomía vertical en manga (GVM)<sup>128,145</sup>. Con el BGYR, GVM o cruce duodenal (que incluye una gastrectomía vertical), las células productoras de Grelina son o bien extirpadas o bien excluidas del contacto con los nutrientes, mientras que esto no sucede cuando se observa intacto el fundus, como en la DBP de Scopinaro o tras la implantación de una banda ajustable. En la banda gástrica los niveles de grelina aumentarían (esta técnica no excluye ni el fundus ni el duodeno del contacto con los nutrientes)<sup>146,147</sup>.

La forma desacetilada de la grelina regula la insulina y la unión a las partículas de HDL, que puede jugar un papel importante y todavía poco conocido de la regulación glucémica y lipídica<sup>146,147</sup>.

Aparentemente la falta de contacto con los alimentos en el fundus y en la parte proximal del intestino delgado influyen en la regulación de la grelina, pero esto no es bien conocido<sup>146,147</sup>.

#### **3.3.2.2.2 Péptido YY**

El péptido YY (PYY) es un péptido segregado por las células L del tubo digestivo distal. Existen en dos formas: PYY1-36 (total) y PYY3-36 (activo). Esta última forma es la que se encuentra más frecuente en circulación. El PYY atraviesa la MHE (membrana hematoencefálica) a través de aferencias vagales para interactuar en el núcleo Arcuato, inhibiendo el apetito y favoreciendo la pérdida de peso. Disminuye el vaciamiento gástrico y

el tiempo de tránsito orocecal (freno ileal), las secreciones intestinales y la secreción de insulina<sup>134,140, 146,147</sup>.

El PYY se incrementa inmediatamente después de las comidas y por ello disminuye la ingesta. Por lo general esta respuesta está ausente en los pacientes obesos. Pero tras los procedimientos derivativos (BGYR, DBP), y hasta cierto punto también después de la gastrectomía vertical, se observan respuestas normales en la secreción postprandial de PYY. El incremento de PYY tras las comidas junto con el cambio de la relación grelina/PYY, en favor de este último tras la cirugía, puede contribuir a generar una saciedad precoz y una restricción general de la ingesta de comida<sup>134, 146,147</sup>.

### 3.3.2.2.3 Péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1)

El péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1, del inglés *glucagon like peptide 1*),<sup>134, 146,147</sup> es una incretina clave que se libera junto al GLP-2, la oxintomodulina y el péptido YY en las células L del íleon distal y del colon. La función principal del GLP-1 es la potenciación de la secreción de insulina en las células beta del páncreas, la inhibición de la liberación de glucagón y la supresión del vaciamiento gástrico. En personas delgadas, los niveles plasmáticos de GLP-1 se incrementan antes como después de la ingesta. En contraste, los individuos obesos tienen niveles más bajos de GLP-1 en ayunas y una atenuación de la respuesta liberadora postprandial. Después de los procedimientos de BPGYR y GVM, se observa inmediatamente tras la intervención, una elevación postprandial de GLP-1, efecto que se mantiene por los dos años siguientes. Esto va acompañado de una **mejoría de los niveles de glucemia, y de HbA1c**. En contraposición tras la implantación de una banda ajustable, no se observan estos cambios.

Dadas las acciones fisiológicas del GLP1, que está involucrado en el control de la secreción de insulina, del vaciamiento gástrico, y de la absorción de energía, los cambios del GLP-1 pueden jugar razonablemente un papel importante en el efecto reductor de peso de la cirugía y de la mejoría en el metabolismo de la glucosa. El mecanismo exacto que conduce a este cambio en las concentraciones de GLP-1 no está claro. Se han sugerido dos hipótesis<sup>14,134,140,146,147</sup>:

- a) Hipótesis del intestino posterior: dice que una llegada más rápida de nutrientes al intestino distal, debido al cortocircuito anatómico generado por los procedimientos derivativos, puede incrementar la secreción de GLP-1 en las células L del intestino delgado (efecto incretina).

- b) Hipótesis del intestino anterior o proximal: postula que la exclusión del duodeno y del yeyuno proximal puede impedir la secreción de una señal que favorezca la resistencia a la insulina y por tanto el desarrollo de DM2 (efecto antiincretina).
- c) Es probable que ambas respuestas existan para explicar la respuesta metabólica a la insulina.

#### 3.3.2.2.4 Péptido inhibidor gástrico (GIP)

Es un péptido secretado por las células “K” del duodeno y yeyuno que aumenta la secreción de insulina dependiente de glucosa; aumenta la proliferación de células beta y glucagón; promueve el depósito de tejido graso e inhibe la lipólisis.<sup>14,140</sup> Existen también otras hormonas con efectos fisiológicos importantes (Tabla 11):

#### 3.3.2.2.5 Otras hormonas

En la tabla 7 se presentan diferentes hormonas con sus efectos fisiológico y glucémico.

Tabla 7: efectos fisiológicos y glucémicos de otras hormonas<sup>139,140,148</sup>

<i>HORMONA</i>	<i>Efecto fisiológico</i>	<i>Efecto glucémico</i>
Oxintomodulina	Sus niveles aumentan luego de cirugía derivativa, no post GVM.	Igual a GLP-1 responde a la glucosa.
Leptina	Disminuye después de la cirugía metabólica. En BGYR desciende antes del descenso de peso. Es liberada en mucosa gástrica e intestino con los nutrientes	El yeyuno es el sitio de acción, que activa el receptor yeyunal de leptina, disminuye la glucemia esto se da en BP duodenoyeyunal (rápido efecto antidiabético)
Adiponectinas	Sus niveles son inversos al IMC. Los obesos con DM tienen baja adiponectina con respecto a obesos No DM.	La disminución de esta hormona puede producir RI. Post cirugía hay gran incremento
Resistina	Niveles elevados en obesidad, causa de RI.	No habría relación como Causa de RI.

### 3.3.2.3 Cambios neurales

Las aferencias vagales del intestino, llevan información al cerebro y juegan un papel importante en la saciedad y en los hábitos alimentarios. Las vías nerviosas se integran con las hormonas intestinales para los cambios.<sup>11,136</sup> En la tabla 8 se observan los efectos neurales de las técnicas bariátricas.

Tabla 8: efecto fisiológico de dos técnicas bariátricas

BGYR	Altera vías vagales, con efecto metabólico directo. Aumento de efectos paracrinos de GLP-1 CCK. Con BPGYR se ha demostrado por TAC por emisión de positrones y RM, cambios de receptores de Dopamina en distintas áreas del Cerebro y habría cambios en el gusto. Hay disminución del apetito por los dulces y por las comidas de alto valor calórico y disminución de la detección de sabores amargos.
Banda Gástrica	La saciedad esta inducida por activación de fibras vagales, sumado a la restricción para descender de peso.

Referencias: BGYR: *bypass gástrico en Y de Roux*; GLP-1: *péptido similar al glucagón tipo 1*; CCK: *colecistoquinina, sigla del inglés cholecystokinin*; TAC: *tomografía computada*; RM: *resonancia magnética*.

### 3.3.2.4 Flora intestinal<sup>143,149</sup>

La flora intestinal contribuye al metabolismo de los hidratos de carbono, y a la producción de energía. Las bacterias intestinales colaboran en la fermentación de polisacáridos hacia la formación de ácidos grasos de cadena corta. Las personas obesas tienen una composición diferente de la flora intestinal con respecto a los delgados. La relación entre Firmicutes (sobre todo Lactobacilos y *Clostridium*), y Bacteroides (o *Prevotella*) está elevada en individuos obesos.<sup>141,150</sup> Los efectos de la microbiota se expresan en la tabla 9.

Tabla 9: efectos de la microbiota y fisiológicos de la BPGYR

<i>Cirugía</i>	<i>Efectos de la microbiota</i>	<i>Efectos fisiológicos</i>
BPGYR	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminuyen Firmicutes y Bacteroides aumentan a 3-6 meses de cirugía.</li> <li>Según Kaplan: post BGYR aumentan: <i>Escherichia coli</i> y <i>Akkermansia</i>, y la transferencia de estos gérmenes en ratones no operados condujo a pérdida de peso y de IMC.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Estos cambios reflejan variaciones metabólicas y la pérdida de peso post cirugía.</li> <li>Así, la cirugía, altera la flora que produce pérdida de peso.</li> </ul>

### **3.3.2.5 Ácidos biliares**

Las cirugías malabsortivas generan la diversión de los ácidos biliares hacia el intestino distal. Consecuentemente los niveles séricos de ácidos biliares se incrementan tras el BGYR en comparación con las exploraciones previas a la cirugía. Los ácidos biliares activan el complejo proteína G-receptor (TGR5) de las células “L” del intestino distal, lo que se asocia con la secreción del GLP-1. También se sabe que actúa sobre receptores farnesoides X en yeyuno, que regulan el metabolismo glucídico y lipídico. Hay estudios preclínicos que sugieren que la activación de las células L por parte de los ácidos biliares, mejora la homeostasis postprandial de la glucosa. Así la oleada postprandial de GLP-1 puede ser debida al incremento de la concentración de ácidos biliares, lo que conduce a la mejora del control glucémico. Esto también ocurre en la GVM.<sup>11</sup>

### **3.3.2.6 La teoría antiincretínica: la diabetes como una enfermedad intestinal quirúrgica**

La hipótesis del intestino anterior, es una de las predicciones realizadas por la teoría antiincretínica. Esta teoría desarrollada por Francesco Rubino y publicada en el 2002, ha sido elaborada progresivamente hasta proporcionar un modelo teórico que pueda explicar la fisiología normal de la homeostasis de la glucosa y los efectos de la cirugía tipo BPGYR.<sup>11</sup>

Esta teoría postula que además del bien conocido efecto incretínico, (que si no está contrarrestado, puede predisponer al riesgo de hipoglucemia hiperinsulínica postprandial y proliferación incontrolada de células beta, **nesidioblastosis**), el paso de los nutrientes a través del trato digestivo puede activar una retroregulación negativa (antiincretínicas), para controlar el efecto de las incretinas.<sup>9,16</sup>

De acuerdo con la teoría antiincretínica (figura 7), un exceso de señalización antiincretina, posiblemente estimulado por una composición específica de los macronutrientes, o de los modernos aditivos químicos incluidos en las dietas, podrían generar RI, reducción de la secreción de insulina y depleción de células beta, lo que produce DM2.<sup>9,16</sup>

En este contexto, la reducción de las señales antiincretínicas por la disminución drástica de la ingesta, (por ejemplo, dietas de muy bajo contenido calórico), o por la aceleración del tracto gastrointestinal (como sucede tras gastrectomía vertical) o de manera más radical por la exclusión de tramos largos del intestino delgado proximal como en el (BPGYR, DBP) del tránsito de los nutrientes, pueden restaurar un equilibrio adecuado entre incretinas y antiincretinas, lo que explicaría la mejoría y remisión de la DM2.<sup>9,16</sup>

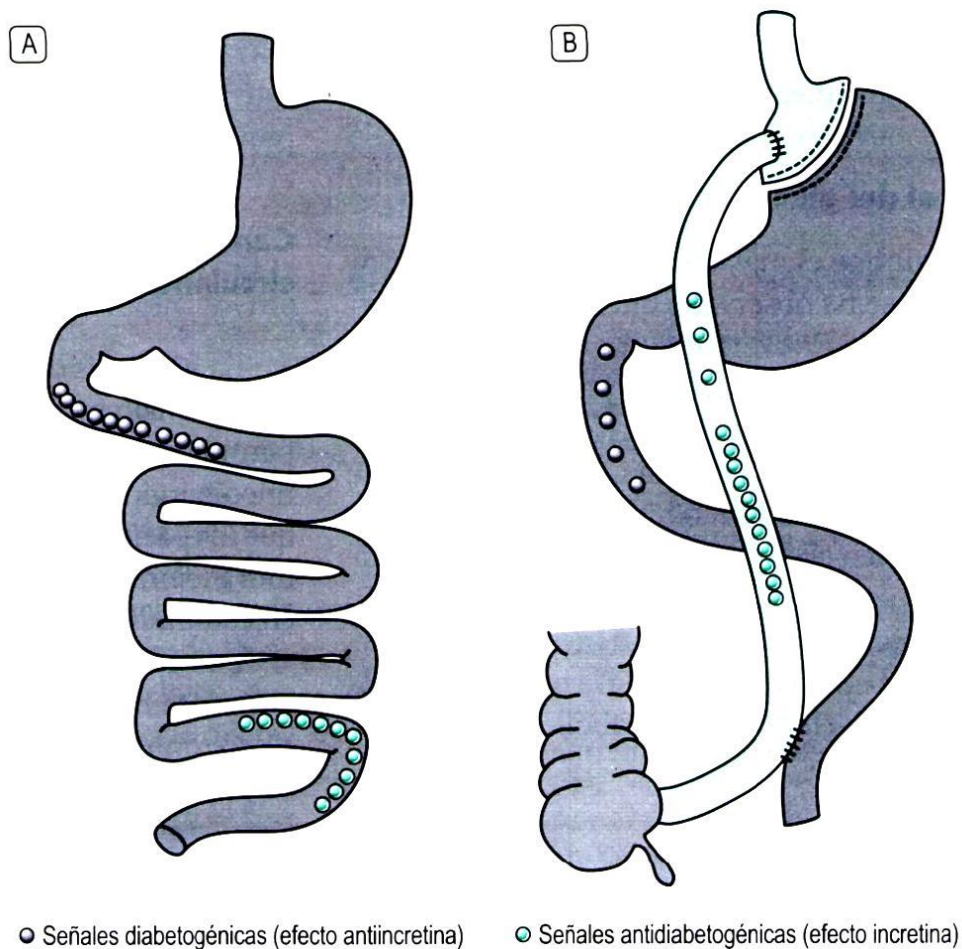
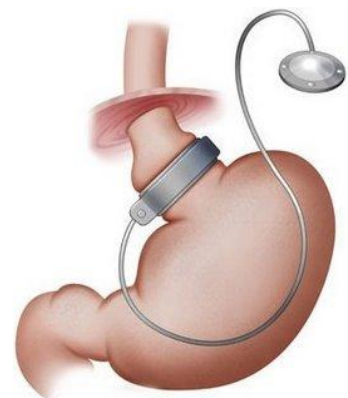


Figura 7: teoría diabética y antidiabética. A) Esquema de la anatomía normal del aparato digestivo. B) Esquema de lo que ocurre tras la llegada precoz de nutrientes al intestino distal estimula las células L y desencadena un aumento de la secreción del GLP-1, péptido YY y oxintomodulina (efecto incretínico). Por otra parte la exclusión del duodeno y el yeyuno proximal del tránsito de nutrientes reduce o impide la secreción de señales no bien caracterizadas, con efecto diabético (efecto antiincretina).<sup>140</sup>

### 3.3.3 Fisiopatología de los distintos tipos de cirugía metabólica y sus efectos

#### 3.3.3.1 Banda gástrica laparoscópica

Probablemente es el único procedimiento verdaderamente restrictivo, aunque en ella pueden jugar algún papel los mecanismos neurales y posiblemente hay un efecto indirecto sobre la fisiología gastrointestinal. La Banda se coloca en la parte superior del estómago, justo debajo de la



unión gastroesofágica y se conecta a reservorio subcutáneo (a este se accede desde el exterior inyectando solución fisiológica). La banda hinchada restringe la entrada de alimentos. No tendría efecto en la dinámica hormonal intestinal, solo en los efectos vagales. Puede esperarse una pérdida del 50% del sobrepeso<sup>138,149</sup>.

### 3.3.3.2 *Gastrectomía vertical en manga*



En esta cirugía se reseca parte de la curvatura mayor gástrica, dejando un estomago vertical estrecho. En un principio se consideró un procedimiento primariamente restrictivo, pero posteriormente se demostró que la GVM genera una serie de cambios fisiológicos, algunos superponibles a los que se producen en el BGYR.<sup>140,145</sup>

Existe un incremento en el vaciamiento gástrico. Tras las GVM hay una disminución significativa de los niveles de Grelina en ayunas y postprandial, mientras que los niveles de PYY aumentan, y ambas circunstancias generan sensación de saciedad y disminución del hambre.

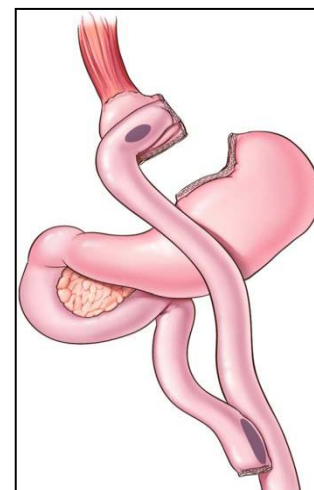
También hay elevación postprandial del GLP-1, lo que puede contribuir al aumento de la liberación de insulina que mejora el control glucémico. El procedimiento altera el metabolismo de los ácidos grasos. La reducción de la ingesta secundaria a la cirugía disminuye el estímulo de los nutrientes sobre el duodeno-yeyuno, lo que explica la similitud de la respuesta fisiológica con el bypass gástrico. Sin embargo, los estudios aleatorizados muestran mayor remisión de la DM con *bypass* que tras gastrectomía vertical en manga, así como mayor mejoría de la sensibilidad a la insulina, a pesar de una pérdida de peso similar.<sup>140,145</sup>

Clínicamente se asocia a una pérdida de sobrepeso del 50% al 60% a los 5 años. La remisión de la DM se observa desde los momentos iniciales del seguimiento, con una tasa entre el 26% y 75%.



### 3.3.3.3 *Bypass gástrico en Y de Roux*

Inicialmente el *bypass* gástrico se consideró una técnica mixta restrictiva-malabsortiva, pero el potente efecto metabólico que se observa tras la intervención, sugiere un mecanismo de acción más complejo.<sup>141,144,150,151</sup>



#### Técnica

La vía de abordaje puede ser por vía laparoscópica o laparotómica, ya que ambas producen iguales beneficios a largo plazo. En esta operación, el estómago se divide para formar un pequeño reservorio proximal al que se le anastomosa un asa de yeyuno en Y de Roux, con el fin de evitar el estómago distal, el duodeno y una longitud variable de yeyuno proximal (que por lo general es entre 30 y 60 cm).

**Construcción de las asas en Y de Roux**<sup>131,141,144</sup> (*anastomosis laterolateral con sutura mecánica*): se secciona el yeyuno a unos 50-60 cm del asa fija del ángulo de Treitz. Se consideran algunas variantes de acuerdo a la longitud de las asas:

- *Bypass* corto: con un asa biliopancreática de 30-50 cm y un asa alimentaria de 60-100 cm (IMC <50).
- *Bypass* largo: con asa alimentaria de hasta 200 cm (IMC >50).
- Anastomosis gastroyeyunal: el diámetro de la boca no debe ser menor de 12,4 mm y no mayor de 16,4 mm.

Después del *bypass* gástrico mejora significativamente la resistencia a la insulina, como se demuestra por las distintas formas de determinar la sensibilidad a la insulina<sup>134</sup>:

- 1) Reducción de los niveles de insulina en ayunas.
- 2) Aumento de los marcadores de señalización en tejidos diana.
- 3) Cambios favorables en enzimas que median en el metabolismo de ácidos grasos y glucosa.
- 4) Elevación de los niveles de adiponectinas.
- 5) Disminución de los lípidos intramusculares e intrahepáticos.

El *bypass* gástrico también:

- 1) Eleva la secreción postprandial de insulina.

- 2) Favorece la función de las células beta y posiblemente la proliferación de dichas células.
- 3) El metabolismo lipídico también se altera.

Estos efectos fisiológicos pueden estar mediados por distintos mecanismos endocrinos y metabólicos.<sup>141,144</sup>

Luego de realizado el *bypass* gástrico una cantidad de alimentos poco digeridos entran en intestino delgado sin mezclarse con las enzimas pancreáticas y biliares.<sup>142,144</sup> Además la mucosa del duodeno y yeyuno excluidos, mantienen contactos con las secreciones biliares y pancreáticas, mientras que los nutrientes son derivados al otro tramo digestivo. Los nutrientes y la bilis se mezclan en el yeyuno distal y en el íleon. Estas alteraciones de la fisiología del tránsito y de la mezcla de nutrientes y bilis tienen el potencial de originar cambios en la fisiología gastrointestinal. Así, tras el *bypass* gástrico después del ingesta se segrega GLP-1 y PYY, se incrementa la concentración de ácidos biliares séricos, se compromete la regulación de grelina, y se produce un cambio sustancial de la flora intestinal.

Clínicamente el *bypass* gástrico produce<sup>141,148</sup>:

- 1) Pérdidas entre el 50% y 94% del sobrepeso.
- 2) Remisión de la DM2 entre el 38% y el 93%.
- 3) La HTA y la dislipemia mejoran en la mayoría de los casos.
- 4) Estos cambios también se observan en pacientes con IMC <30-35 Kg/m<sup>2</sup>.

### **3.3.4 *Bypass* gástrico metabólico**

#### ***Ventajas, efectos secundarios y complicaciones del bypass gástrico metabólico***

Existen algunas publicaciones sobre variantes de esta técnica quirúrgica de *bypass* gástrico, cuando el objetivo principal del procedimiento es la mejoría metabólica, principalmente el cambio de la longitud de las asas<sup>146</sup>.

#### ***Aspectos anatómicos del bypass metabólico***

De acuerdo con Nora y colaboradores, el reservorio gástrico se ha de reducir 15 mL, y hay que hacer un *bypass* duodenal y yeyunal con una anastomosis gastroileal no calibrada,

mediante la realización de un asa biliopancreática de 200 cm y un asa alimentaria de 120 cm<sup>142</sup>.

Por otra parte Ramos defiende la realización de un reservorio gástrico similar al *bypass* clásico para pacientes con IMC 30-35 Kg/m<sup>2</sup>, mientras que para aquellos con IMC <30 su tamaño debe ser doble; el asa biliopancreática debe medir entre 150-200 cm y el asa alimentaria entre 100 y 200 cm<sup>146</sup>.

De igual manera a como se hace el *bypass* gástrico estándar, se realiza refuerzo de todas las líneas de grapas, el cierre del defecto de Petersen y del mesentérico, y no utilizamos drenajes<sup>144,146</sup>.

Después de un seguimiento de 48 meses, Nora obtuvo una remisión de DM2 de 58% para los que se les hizo un asa biliopancreática de 50 cm y asa alimentaria de 150 cm, y el 93% los que tenían un asa alimentaria de 250 cm (p<0,05)<sup>142</sup>.

Los buenos resultados del procedimiento se demuestran por la posibilidad de retirar los tratamientos antidiabéticos y el mantenimiento de niveles normales de HbA1c y glucemia. Se estima que la tasa de remisión o control de la enfermedad es de un 80% en pacientes sometidos a *bypass* gástrico clásico, y estos resultados son claramente superados cuando se realiza la variante metabólica<sup>125,139</sup>.

A pesar del incremento en la longitud del asa, la malnutrición no supone un problema. Pero si tiene efectos positivos sobre la remisión de la DM2. Existen algunas hipótesis que explican la remisión de la DM tras la cirugía metabólica. La remisión en el postoperatorio se produce desde las primeras horas o primeros días, y se puede atribuir a una importante restricción de la ingesta oral y una gran pérdida de peso en el postoperatorio inmediato, que se mantiene cuando se inicia una ingesta adecuada, debido a los efectos de la sensibilización a la insulina de la pérdida mantenida de peso<sup>142,152,153</sup>.

La reducción de la grelina juega un papel importante para el efecto del *bypass* metabólico<sup>151</sup>. El aislamiento del fundus gástrico produce una disminución de su secreción que suprime el apetito, y está involucrada en el control de la glucemia ya que regula la producción insulínica, puede ser considerada diabetógena.

El *bypass* metabólico<sup>148</sup> permite una llegada más rápida de los nutrientes poco digeridos al final del tracto digestivo, estimulando las células "L" del ileon terminal y del colon derecho, lo que produce una mejoría del metabolismo hidrocarbonado y hay un

incremento de la secreción del GLP-1 y de otros péptidos anorexígenos como el PYY y la oxintomodulina (todos con efectos incretínicos). El GLP-1 produce incremento de la producción pancreática de insulina, supresión del glucagón, retraso del vaciamiento gástrico, disminución de la apoptosis e incremento de la masa pancreática de células beta, lo que conduce a una mejoría de la sensibilidad a la insulina.

El *bypass* metabólico<sup>143,151</sup> puede presentar complicaciones en bajo porcentaje: lesiones quirúrgicas como sangrado, lesión esplénica o lesión de asas intestinales con perforaciones; hematomas y estenosis del reservorio gástrico; a largo plazo úlceras marginales y malnutrición. También fístulas gástricas e intestinales. Todas estas complicaciones no son más frecuentes que en el *bypass* estándar<sup>139</sup>.

Las técnicas malabsortivas controlan satisfactoriamente la DM2, a pesar de crear efectos secundarios como déficits nutricionales, inmunodeficiencia, heces malolientes, diarreas e infecciones (a veces necesitan hospitalización)<sup>146,147</sup>.

Así el *bypass* metabólico induce una pérdida de peso similar y una mayor remisión de la DM2 cuando se compara con el *bypass* clásico, todo ello con una tasa de complicaciones similares. Esta comparación se observa en la Figura 8.

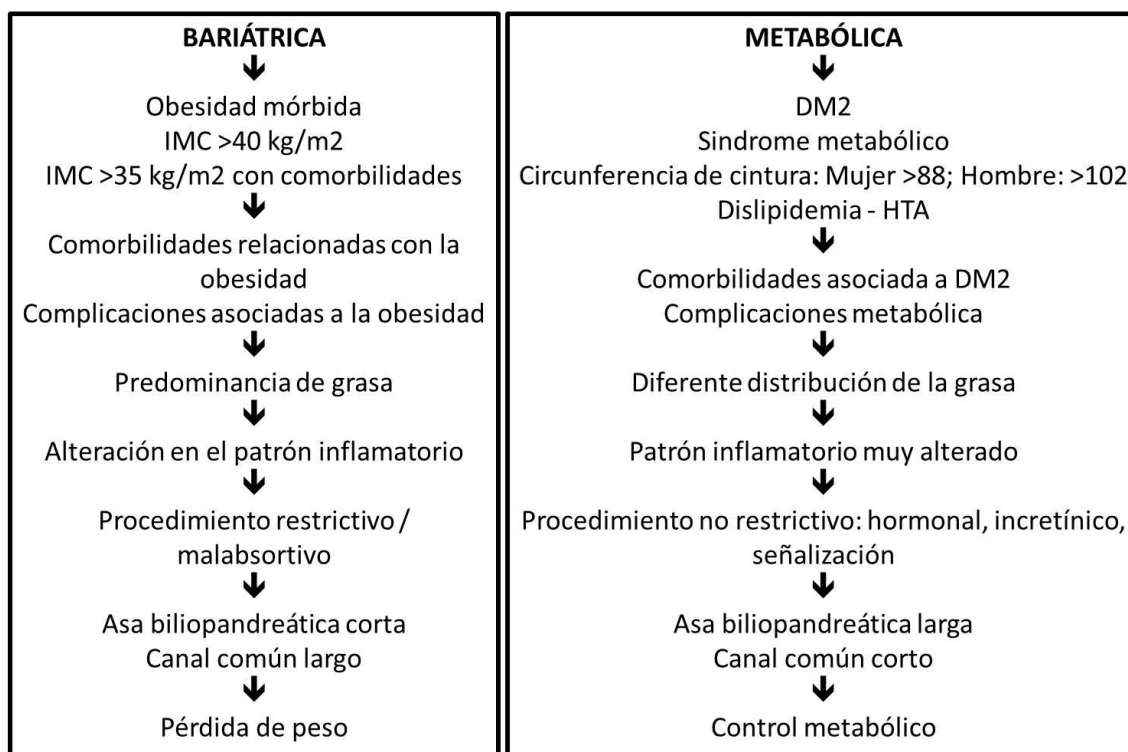


Figura 8: diferencias en el perfil del paciente sometido a cirugía bariátrica o cirugía metabólica.<sup>148</sup>

En el último Consenso para el tratamiento quirúrgico de la cirugía bariátrica realizado en junio del 2016<sup>140</sup>, se estableció el siguiente protocolo para el manejo de la DM con cirugía Bariátrica, como se observa en la Figura 9.

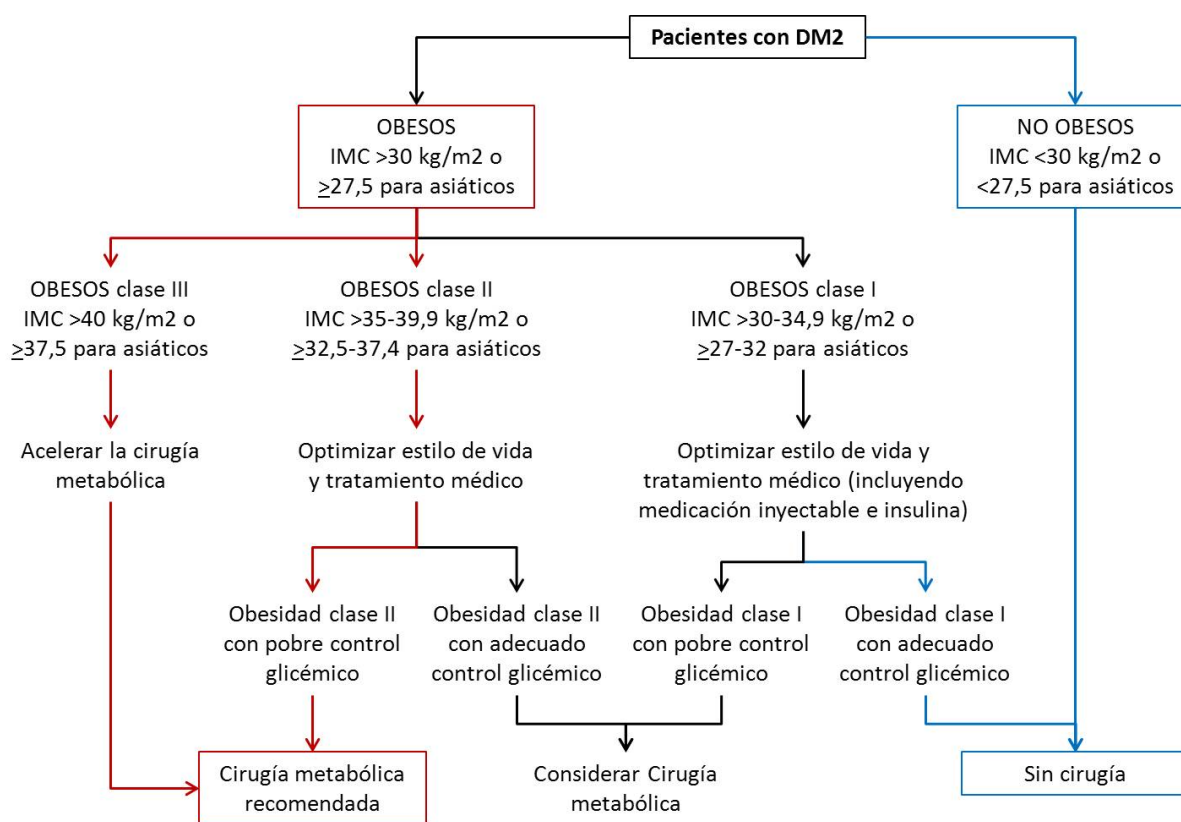


Figura 9: algoritmo de tratamiento para DM2, aprobada en junio de 2016 por los delegados del Consenso de DM y Cirugía.<sup>140</sup>

### 3.3.5 Otras técnicas

#### 3.3.5.1 Derivación biliopancreática

Técnica que consta de componente restrictivo (estómago de 200-500 mL) con *bypass* intestinal largo.<sup>139,147</sup> Hay 2 técnicas, la clásica de Scopinaro, al estómago se le hace resección y en el cruce duodenal la restricción gástrica es vertical. Esto hace que la comida se digiera y absorba poco. Los nutrientes y la bilis solo se mezclan en el asa común, la mayor parte de la absorción de nutrientes es en asa común.

Hay malabsorción clínica importante. Indicada en pacientes IMC >50 disminuye la RI, y mejora la DM. Independientemente del descenso de peso del 90% al 95% de remisión<sup>147</sup>.

### **3.3.5.2 Bypass duodeno yeyunal**

Deja el estómago intacto, mientras que una porción de intestino proximal se excluye (duodeno y yeyuno). Mejora la tolerancia a la glucosa, la sensibilidad hepática a la insulina por la mejoría de la sensibilización intestinal a la insulina y reducir depleción de células beta, transposición ileal con o sin gastrectomía vertical (en fase de investigación): un segmento del íleon terminal con su pedículo vascular y nervioso, se trasloca al intestino delgado proximal, lo que adelanta a la exposición de nutrientes sin digerir. Hay elevación postprandial del GLP1 y PYY.<sup>11,146</sup>

### **3.3.6 Estado de la diabetes postcirugía bariátrica**

Actualmente se acepta que si bien las técnicas de la cirugía bariátrica producen una remisión de la DM2, no constituyen su cura. Por eso es más conveniente decir que la cirugía bariátrica metabólica constituye un tratamiento eficaz, que contribuye en gran medida al control metabólico del paciente diabético<sup>135,137,152</sup>.

La Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>132</sup> estableció en el año 2009 algunas de las definiciones para describir el estado de la DM post cirugía:

- 1) Remisión parcial: corresponde a hiperglucemias bajo los puntos de corte que definen DM por lo menos durante un año y sin la necesidad de fármacos hipoglucemiantes.
- 2) Remisión completa: referida a valores glucémicos normales por lo menos un año sin medicamentos antidiabéticos.
- 3) Remisión prolongada: es la reversión completa por lo menos de 5 años.

La Federación Internacional de Diabetes (IDF)<sup>153</sup>, definió en el año 2011 optimización del estado metabólico post cirugía bariátrica como:

- HbA1c <6%, ausencia de hipoglucemias
- Colesterol total <150 mg/dL
- LDL <75 mg/dL
- Presión arterial <135/80 mmHg
- Reducción de peso >15%,
- Menor necesidad de medicación que en el preoperatorio

Por otro lado una mejoría sustancial del estado metabólico fue definida como una reducción de la HbA1c más de un 20% de su valor inicial, LDL <90 mg/dL, presión arterial <135/85 mmHg, y menor necesidad de medicación que en el preoperatorio<sup>136,143</sup>.

### ***Según una publicación de Buchwald:***<sup>9</sup>

#### Remisión completa de DM

- Glucemia en ayunas <100 mg/dL.
- HbA1c <6%.
- Estos criterios durante un año de duración y con ausencia de medicación.

#### Remisión parcial de DM

- Glucemia en ayunas entre 100-125 mg/dL.
- HbA1c <6,5%.
- Los dos criterios un año de duración, en ausencia de medicación.

#### DM mejorada

- Reducción de la dosis de medicación de DM.

### **3.3.7 ¿Por qué elegir el bypass gástrico para el tratamiento de la DM2?**

#### ***Fundamentos clínicos y biológicos para tratamiento quirúrgico de la DM2***

La evidencia que apoya el tratamiento quirúrgico de la DM2 es que el tracto GI contribuye a la homeostasis de la glucosa normal, y sobre todo en la última década, ha demostrado beneficios de la cirugía bariátrica / metabólica para tratar y prevenir la DM2. Más allá de las mejoras que inducen cambios metabólicos relacionados con la pérdida de peso, algunas técnicas quirúrgicas mejoran la homeostasis de la glucosa independiente de la pérdida de peso, tales como cambios en el metabolismo de las hormonas intestinales, ácidos biliares, la microbiota, intestinal, metabolismo de la glucosa, y la detección de nutrientes. La cirugía bariátrica/metabólica confiere un efecto favorable sobre la glucemia, por encima de 20 años en un estudio observacional, aunque los beneficios pueden disminuir con el tiempo, con o sin recuperación del peso<sup>136,140,152</sup>.

Los datos de un número cada vez mayor de los últimos trabajos, en pacientes con DM2,<sup>10-25</sup> incluyendo principalmente los individuos con IMC >35 Kg/m<sup>2</sup> (el umbral más comúnmente utilizado para la cirugía bariátrica tradicional), así como algunos pacientes con índice de masa corporal, <35 Kg/m<sup>2</sup> (25-35 kg/m<sup>2</sup>),<sup>135,148,150</sup> demuestran consistentemente

superior eficacia de la cirugía bariátrica / metabólica en la reducción de peso y la reducción de la glucemia en comparación con una variedad de intervenciones / estilo de vida médicas (Nivel de evidencia IA) <sup>140</sup>. En la Figura 10 se demuestran los resultados de la cirugía bariátrica para el tratamiento de la DM.

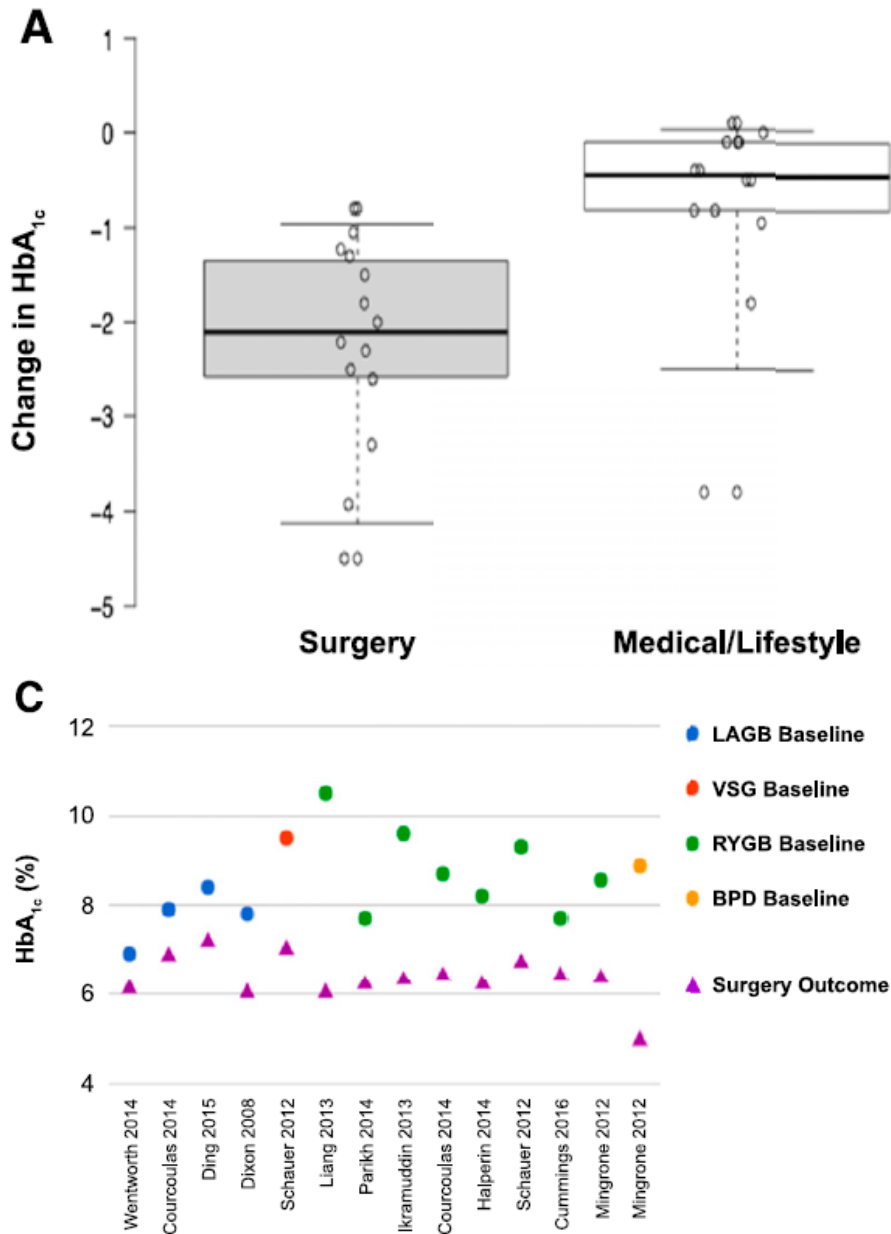


Figura 10: Diagrama box-plot que compara los cambios promedio en la HbA1c entre la cirugía y tratamientos médicos en relación al estilo de vida en los primeros informes de los 11 estudios randomizados publicados hasta la fecha (arriba). Abajo, gráfico de puntos de referencia comparando con los niveles de finales de HbA1c después de la cirugía en cada uno de los 11 estudios randomizados analizados. <sup>140</sup>



## **CAPÍTULO IV**

### **Material y Métodos**

#### **4.1 Diseño**

Se realizará un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, analítico, cohorte, comparativo pre y post tratamiento con *Bypass gástrico* en Y de Roux, en pacientes diabéticos tipo 2 obesos.

#### **4.2 Población**

Se estudiaron 107 pacientes consecutivos de sexo femenino (73%) y masculino (27%), obesos mórbidos, diabéticos tipo 2, IMC >35, sometidos a cirugía bariátrica de *bypass* gástrico en Y de Roux, desde el 2013 al 2015, con un control de dieciocho meses, del Servicio de Cirugía Bariátrica y Metabólica del Sanatorio Mayo Privado, Córdoba, Argentina. La recolección de datos se realizó por hoja de registro.

#### **4.3 Muestra**

La muestra será tomada del grupo de pacientes Obesos Mórbidos con DM2 sometidos a cirugía bariátrica de *bypass* gástrico en Y de Roux por muestreo No Probabilístico, Consecutivo, se incluirá a todos los pacientes que presenten los criterios de selección en un tiempo especificado.

El grupo de estudio fue el de diabéticos 2 a los que se les realizó cirugía bariátrica (*bypass* gástrico en Y de Roux).

#### 4.4 Criterios de selección de la muestra

Se realizó muestreo no probabilístico, considerando los criterios de inclusión establecidos, hasta cumplimiento del tamaño muestral deseado, n=107.

#### 4.5 Criterios de inclusión

- Pacientes diabéticos tipo 2
- IMC >35
- Sometidos a cirugía de *Bypass* Gástrico en Y de Roux
- Edad entre 18 y 68 años

#### 4.6 Criterios de exclusión

- Pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica, sin antecedentes de DM2.
- Pacientes obesos mórbidos sometidos a otra técnica de cirugía bariátrica.
- Pacientes con alteraciones del comportamiento (trastornos psiquiátricos significativos y de depresión mayor, estilo de vida autodestructiva, bulimia activa, abuso de drogas o alcohol, incapacidad para comprender los cambios personales luego de la cirugía.
- Relacionados a problemas médicos: enfermedades incurables como cáncer, cirrosis alcohólica.
- Embarazo.

#### 4.7 Recolección de Datos

Hoja de registro de datos, historia clínica electrónica.

#### 4.8 Variables

1- Edad: tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de atención en el Servicio de Diabetes. Operacional: la edad se obtiene de la historia clínica y se consigna en años. Conjunto de valores: entre los 18 y 67 años cumplidos.

2- Sexo: Variable cualitativa nominal, es un proceso de combinación y mezcla de rasgos genéticos a menudo dando por resultado la especialización de organismos en variedades femenina y masculina (conocidas como sexos). Operacional: Consignado en la ficha por el docente. Conjunto de valores: a-masculino; b-femenino.

3- Peso: variable independiente cuantitativa continua.

La medida de peso corporal se expresa en kilogramos con una precisión de 0,1 kg. Operacional: el paciente es pesado en una báscula de plataforma, con los brazos colgando a ambos lados del cuerpo sin tomar contacto con ningún objeto. La medida se realiza con ropa ligera y sin zapatos, consignándose para el estudio al inicio y a los 18 meses postoperatorios. Escala: cualitativa continua. Conjunto de valores: entre 80 a 180 Kg.

4- Altura: variable independiente cuantitativa continua, expresada en cm, medida con altímetro.

5- Índice de Masa Corporal (IMC)= a Peso en Kg dividido (%) la talla en cm, elevado al cuadrado, medido por el cirujano. Escala: cualitativa continua. Conjunto de valores: entre 20 y 70 Kg/m<sup>2</sup>.

6- Grado de Obesidad. Variable independiente, clasificación según su naturaleza: cuantitativa internalice

#### Categoría de las Variables

Grado 1: Normopeso, IMC 20-24,9 Kg/m<sup>2</sup>

Grado 2: Sobrepeso. IMC 25-29,9 Kg/m<sup>2</sup>

Grado 3: Obesidad leve, IMC 30-34,9 Kg/m<sup>2</sup>

Grado 4: Obesidad Moderada, IMC 35-39,9 Kg/m<sup>2</sup>

Grado 5: Obesidad severa, IMC 40-49,9 Kg/m<sup>2</sup>

Grado 6: Súper Obesidad, IMC 50-59,9 Kg/m<sup>2</sup>

Grado 7: Super-Super Obesidad, IMC >60 Kg/m<sup>2</sup>

7- Medicación: se refiere a aquellos pacientes que reciben medicamentos para controlar su situación patológica. Operacional: se consigna como terapia farmacológica al conjunto de medios activos que consume un paciente para el mantenimiento de su salud. Se obtiene de la historia clínica. Escala: cualitativa binaria. Conjunto de valores: Si / No.

## 8- Técnica quirúrgica (bypass gástrico en Y de Roux):

La vía de abordaje puede ser por vía Laparotómica o Laparoscópica, ya que ambas producen iguales beneficios a largo plazo, la vía laparoscópica goza de los beneficios de la cirugía mínimamente invasiva.

*Creación del Reservorio Gástrico:* el reservorio gástrico debe ser pequeño ya que la restricción dependerá del tamaño de este y de su boca de salida, puede ser de una longitud de 8 cm, y un ancho de 4 cm, para que tenga un volumen de 40-60 cm. Siempre debe ser calibrado con una sonda. La sección del estómago se realiza por la curvatura menor aislando los vasos coronarios y ramas nerviosas, entre el 2do y 3er vaso de la curvatura menor, con una sutura mecánica lineal cortante. En acceso laparoscópico se puede seccionar entre primero y segundo vaso. Se liberan la pars



flaccida del epiplón menor para entrar al plano retroperitoneal y se realiza el corte horizontal; luego es necesario liberar el ángulo de His para asegurarse de seccionar todo el fundus gástrico que suele estar adherido al peritoneo yuxtacardial y se confecciona el pouch gástrico con sutura mecánica, se puede hacer un refuerzo de la línea de agrafes con un surget de polipropileno 2-0 con propósitos hemostáticos, también se puede usar material biológico, pericardio bovino, o un polímero glycolid. La línea de sutura del estómago remanente puede ser reforzada por otro surget de Polipropileno. *Construcción de las asas en Y de Roux:* Asa alimentaria: se secciona el yeyuno a unos 50-60 cm del asa fija del ángulo de Treitz con sutura mecánica blanca en acceso laparoscópico o azul en acceso laparotómico; se secciona el meso con bisturí armónico controlando una buena hemostasia y viendo que el asa llegue al reservorio gástrico sin tensión, preferimos que suba antecólica y antegástrica con o sin sección del epiplón mayor.

Se consideran algunas variantes de acuerdo a la longitud de las asas:

- *Bypass corto:* asa biliopancreática de 30/50 cm y una alimentaria de 60/100 cm.
- *Bypass largo:* asa alimentaria hasta 200 cm.

### *Anastomosis yeyunoyeyunal*

La anastomosis yeyunoyeyunal se realiza en forma latero-lateral manualmente en dos planos con surget de hilo absorbible en cirugía abierta y con sutura mecánica (blanca) en cirugía

laparoscópica, optando cerrar las brechas mesentéricas con hilos no absorbibles con el fin de evitar hernias internas.

#### *Anastomosis gastroyeyunal*

Puede ser realizada en forma manual o mecánica, pero siempre calibrada con una sonda, ya que una boca amplia haría fracasar el descenso de peso; el diámetro de la boca no debe ser menor de 12,4 mm y no mayor de 16,4 mm. Se debe tener en cuenta que las suturas manuales continuas con hilos reabsorbibles disminuyen el calibre de las mismas posteriormente.

Una vez efectuada la anastomosis se debe realizar el control de posibles fugas con clampeo distal e insuflación con aire (prueba hidroneumática) o con instilación de azul de metileno, ambas maniobras las realiza el anestesista. Se puede colocar un drenaje siliconado cerca de la anastomosis GY (gastroyeyunal), llegando al ángulo de His, y no retirarlo antes de 10 días, fecha en que la probabilidad de fuga es menor.

9- Insulinemia: Es el nivel de insulina en plasma. El valor normal es hasta 20  $\mu\text{U}/\text{mL}$  La insulina es una hormona que regula la cantidad de glucosa existente en la sangre. Método de determinación: Inmunoanálisis, ej. RIA (radioinmunoensayo) o EIA (enzimoinmunoanálisis). Los valores de referencia de insulina en adultos no obesos son de 5-25  $\mu\text{UI}/\text{mL}$ , y en adultos obesos 5-40  $\mu\text{UI}/\text{mL}$ .

10- Glucemia: la glucemia es la medición de la glucosa en sangre. Su determinación es útil para el diagnóstico y monitorización de enfermedades metabólicas como la DM e hipoglucemia y por su asociación como factor predictor de enfermedad cardiovascular. Operacional: se toma como glucemia normal entre 55–100 mg/dL. Escala: cualitativa continua. Conjunto de valores: 60 a 600 mg/dL.

Métodos:

Hay dos grupos de técnicas para la determinación de glucosa en sangre:

1. Los métodos químicos que utilizan la propiedad reductora de los hidratos de carbono y la capacidad de condensación de aminas aromáticas formando compuestos cromogénicos.
2. Los métodos enzimáticos que usan hexoquinasa, glucosa dehidrogenasa y glucosa-oxidasa-peroxidasa.

En los dos métodos se debe tener en cuenta que la concentración de la glucosa en sangre disminuye por glucólisis de 5 a 10 mg/dL/hr a temperatura ambiente, por eso es necesario usar anticoagulantes para inhibir la glucólisis.

El más utilizado es el EDTA (ácido etileno diamino tetracético) al 20% con 1% de fosfato de sodio.

11. HbA1c (Hemoglobina Glucosilada/Glicosilada): la hemoglobina es una proteína que se encuentra dentro de los glóbulos rojos de la sangre, también llamados hematíes o eritrocitos y transporta el oxígeno a las células. Durante el tiempo de vida del glóbulo rojo (aproximadamente 120 días), la glucosa que circula en la sangre se une a la hemoglobina. Esta unión se mide mediante la prueba llamada HbA1c. El valor de HbA1c mide el porcentaje de hemoglobina unida a la glucosa y refleja el promedio de los niveles de glucosa en sangre durante los últimos 2-3 meses, por lo que el nivel de HbA1c dependerá de los niveles de glucosa en sangre. Se ha demostrado que la prueba de HbA1c es la herramienta más útil para la evaluación del control glucémico. Ésta se realiza habitualmente cada 3 meses y se complementa con los registros de control de glucemia realizados cada día, obteniendo así un buen resumen de los últimos 3 meses. Operacional: En las personas sanas el valor HbA1c es inferior a 45 mmol/L (6,2%). Si la proporción es superior a 48 mmol/L (6,5%) es indicio de una DM, porque significa que ha habido una concentración de azúcar en sangre elevada durante un tiempo prolongado. Conjunto de valores: 4% al 14%.

Métodos para la determinación de HbA1c: los ensayos en laboratorio para separar los elementos glicosilados de los no glicosilados están basados en dos principios:

- Separación por diferencia de carga cromatográfica de intercambio iónico y electroforesis.
- Separación por características estructurales de los grupos carbohidratos de la Hemoglobina: cromatografía e inmunoensayo.

Los procedimientos basados en la diferencia de carga separan los componentes menores de la hemoglobina (HbA1, a, b y c), cargados positivamente, de la hemoglobina no glicosilada (HbAo).

Los métodos de afinidad cromatográfica separan las fracciones glicosiladas de las no glicosiladas, basados en la afinidad del ácido m-borónico por los grupos cis-diol de la glucosa unida a la hemoglobina.

Los métodos inmunológicos utilizan un anticuerpo monoclonal contra la fracción reactiva de la HbA1c (los ocho aminoácidos N-terminales de la cadena beta de la hemoglobina).

#### **4.9 Método estadístico**

Se diseña un formulario para dicho fin, el cual fue llenado por la autora del trabajo.

Los datos categóricos fueron analizados descriptivamente a partir de sus frecuencias y porcentajes. Los resultados de las variables mensurables se expresan como media  $\pm$  error estándar y las comparaciones entre grupos se efectuaron a partir del varianza (ANAVA). Son presentados en forma de gráficos o tablas según corresponda. En todos los casos se estableció un nivel de significación  $p < 0,05$ . Se utilizará el paquete de software InfoStat®.

El plan de trabajo está guiado por las normas de buenas prácticas clínicas, de lo establecido en la Declaración de Helsinki; se cuenta con el consentimiento informado a los participantes al momento de iniciar el procedimiento. Confidencialidad: el registro de participantes será archivado por el investigador y sólo podrán acceder al mismo el personal involucrado en el estudio.

El protocolo fue aprobado por el Comité de Capacitación y Docencia del Sanatorio Mayo Privado y por el Comité de Ética de la misma Institución. Además avalado por la Dirección del Sanatorio.

#### **4.10 Consentimiento informado – información al paciente.**

Ver anexo

## CAPÍTULO V

### RESULTADOS

Del análisis de los datos obtenidos durante la investigación se alcanzaron los siguientes resultados de las siguientes variables:

#### 5.1 Distribución según sexo:

Se incluyeron en el presente estudio 107 casos consecutivos, hubo una franca prevalencia del sexo femenino (73%) (figura 11).

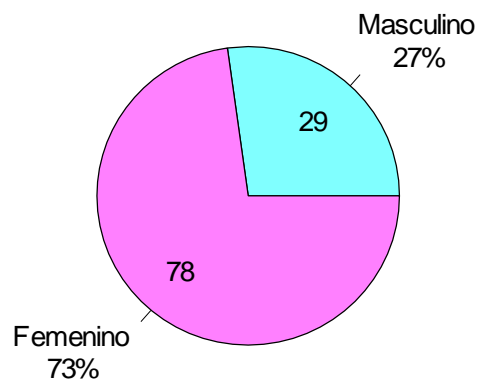


Figura 11: distribución de la muestra según sexo, los valores se expresan en frecuencias y porcentajes (n= 107).

#### 5.2 Distribución por edad

Luego se distribuyó la muestra en grupos etarios y se pudo observar que la mayoría de los casos se encontraba entre los 37 y 61 años (79%) (figura 12 y tabla 10).



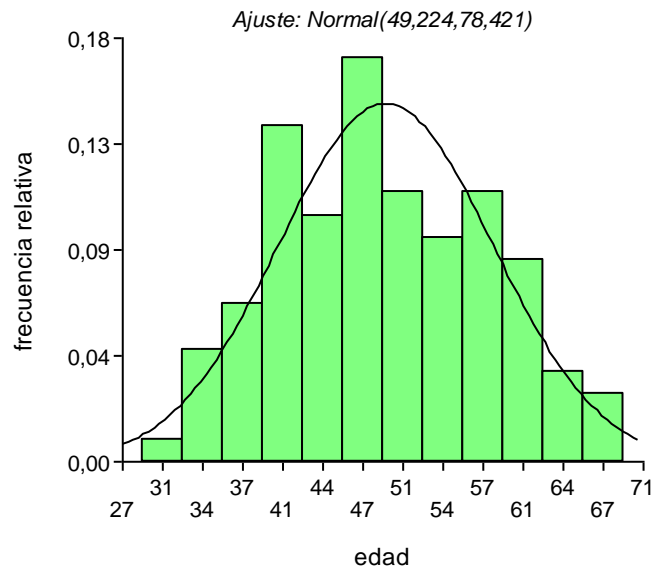


Figura 12: histograma de distribución de la muestra según edad. (n=107)

Tabla 10: distribución de casos según rango etario (n=107)

Variable	LI	LS	MC	FA	FR
edad	29,00	37,00	33,00	7	0,07
edad	37,00	45,00	41,00	29	0,27
edad	45,00	53,00	49,00	33	0,31
edad	53,00	61,00	57,00	23	0,21
edad	61,00	69,00	65,00	15	0,14

Referencias: *LI*: límite inferior; *LS*: límite superior; *MC*: marca de clase; *FA*: frecuencia absoluta; *FR*: frecuencia relativa.

### 5.3 Medicación previa:

Luego se cuantificaron los pacientes bajo medicación específica para el control de DM (97%) (figura 13).

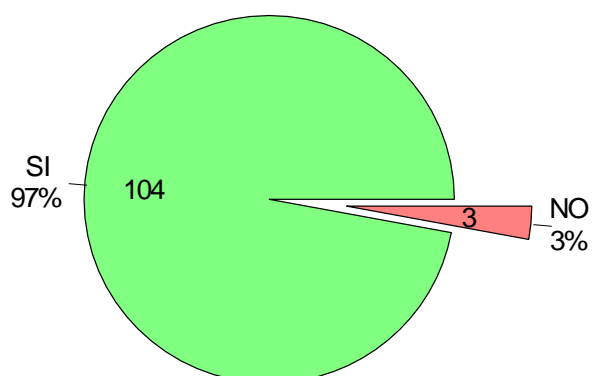


Figura 13: distribución de la muestra según medicación previa, los valores se expresan en frecuencias y porcentajes (n=107).

#### 5.4 Análisis de variables al ingreso y a los 18 meses

A posteriori se analizaron las variables: índice de masa corporal (IMC), insulinemia, glucemia, peso y HbA1C al ingreso (1) y a los 18 meses (2) (tabla 11). Se realizó el análisis de varianza, conocido como ANAVA, para establecer la existencia de diferencias estadísticamente significativas a partir de las variables analizadas en la tabla 11.

Tabla 11: distribución de casos según índice de masa corporal, insulinemia, glucemia, peso y HbA1C al ingreso y a los 18 meses (n=107)

Variable	n	Media	D.E.	Mín	Máx
IMC1	107	42,51	6,68	29,30	69,60
IMC2	107	36,38	5,66	24,40	52,00
Ins1	107	17,88	13,04	2,00	78,40
Ins2	107	10,02	6,75	2,00	37,00
Gluc1	107	145,19	65,20	76,00	540,00
Gluc2	107	98,01	24,61	61,00	200,00
Peso1	107	112,75	21,11	79,00	175,40
Peso2	107	83,23	16,98	50,00	136,00
HbA1c1	107	7,30	1,86	5,00	14,00
HbA1c2	107	5,99	0,93	4,20	10,00

Referencias: n: número de casos; D.E.: desvío estándar; Mín.: valor mínimo; Máx: valor máximo. IMC1: índice de masa corporal al ingreso; IMC2: índice de masa corporal a los 18 meses; Ins1: insulinemia al ingreso; Ins2: insulinemia a 18 meses; Gluc1: glucemia al ingreso; Glu2: glucemia a 18 meses; Peso1: peso al ingreso; Peso2: peso a 18 meses, HbA1c1: hemoglobina glicosilada al ingreso; HbA1c1: hemoglobina glicosilada a 18 meses.

### 5.4.1 Glucemia

El análisis de las glucemias pretratamiento y su control a 18 meses **no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos** (tabla 12 y figura 14:  $p=0,5472$  pre; tabla 13 y figura 15:  $p=0,7770$  postcirugía).

Tabla 12: valores promedio  $\pm$  error estándar para glucemia pretratamiento

Variable	Medias	n	E.E.	Valor p
Femenino (F)	142,86	78	7,40	0,5472
Masculino (M)	151,45	29	12,14	

Referencias: n: número de casos; E.E.: error estándar. (n=107)

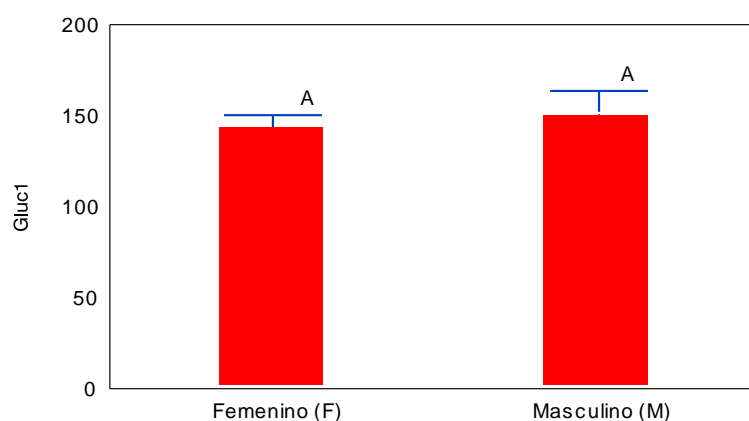


Figura 14: **distribución para la media glucemia pretratamiento**, los valores se representan en media  $\pm$  error estándar. Medias con una letra común no son significativamente diferentes ( $p > 0,05$ ). Referencias: Gluc1: glucemia pretratamiento; F: femenino; M: masculino. (n=107)

Tabla 13: valores promedio  $\pm$  error estándar para glucemia a 18 meses

Variable	Medias	n	E.E.	Valor p
Femenino (F)	98,42	78	2,80	0,7770
Masculino (M)	96,90	29	4,59	

Referencias: n: número de casos; E.E.: error estándar (n=107)

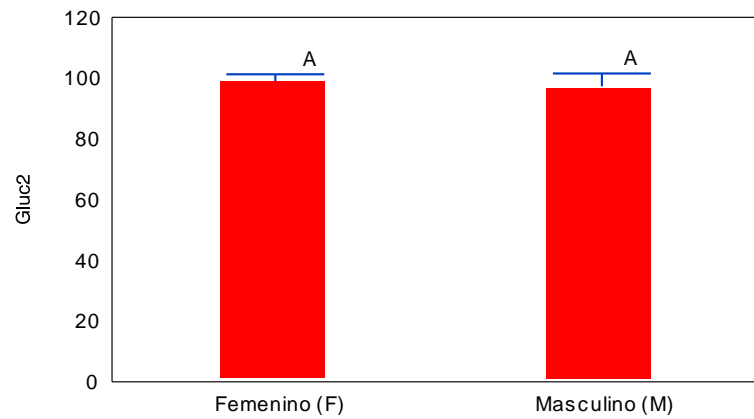


Figura 15: **distribución para la media glucemia a 18 meses postratamiento**, los valores se representan en media  $\pm$  error estándar. Medias con una letra común no son significativamente diferentes ( $p > 0,05$ ). Referencias: Gluc2: glucemia postratamiento; F: femenino; M: masculino. (n=107)

#### 5.4.2 Hemoglobina glicosilada

Igualmente se procesaron los datos para **HbA1c pretratamiento y su control a 18 meses no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos** (tabla 14 y figura 16:  $p=0,2253$  pre; tabla 15 y figura 17:  $p=0,3256$  postcirugía).

Tabla 14: valores promedio  $\pm$  error estándar para HbA1c pretratamiento

Variable	Medias	n	E.E.	Valor p
Femenino (F)	7,08	78	0,24	0,2253
Masculino (M)	7,64	29	0,39	

Referencias: n: número de casos; E.E.: error estándar

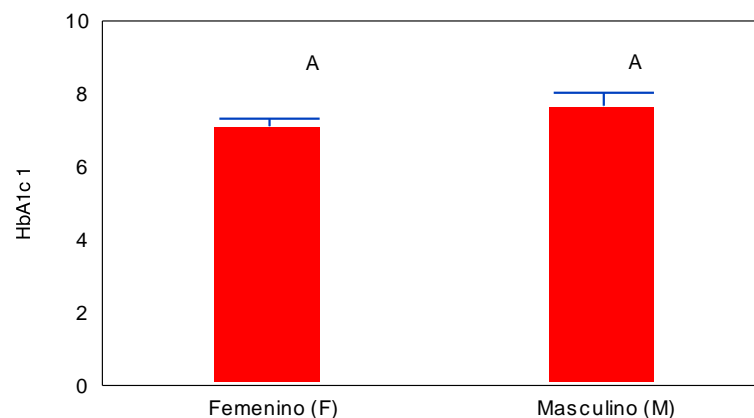


Figura 16: **distribución para la media HbA1c pretratamiento**, los valores se representan en media  $\pm$  error estándar. Medias con una letra común no son significativamente diferentes ( $p > 0,05$ ). Referencias: HbA1c1: hemoglobina glicosilada al ingreso; F: femenino; M: masculino. (n=107)

Tabla 15: valores promedio  $\pm$  error estándar para HbA1c a 18 meses

Variable	Medias	n	E.E.	Valor p
Femenino (F)	5,94	78	0,10	0,3256
Masculino (M)	6,14	29	0,17	

Referencias: n: número de casos; E.E.: error estándar. (n=107)

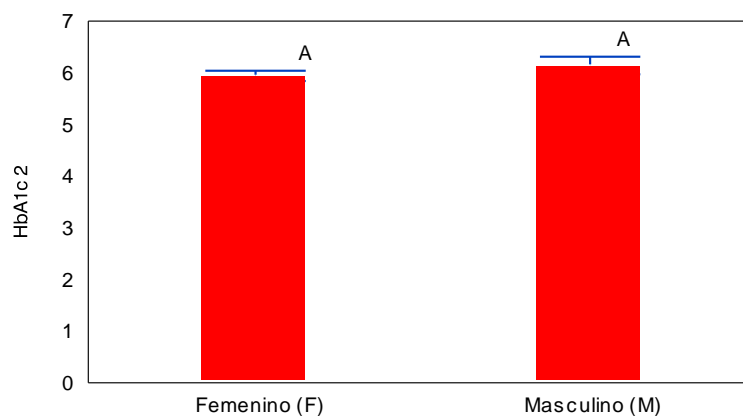


Figura 17: distribución para la media HbA1c postratamiento, los valores se representan en media  $\pm$  error estándar. Medias con una letra común no son significativamente diferentes ( $p > 0,05$ ). Referencias: HbA1c2: hemoglobina glicosilada a 18 meses; F: femenino; M: masculino. (n=107)

### 5.4.3 Insulinemia

En seguida se analizaron los datos para **insulinemia pretratamiento y su control a 18 meses no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos** (tabla 16 y figura 18:  $p=0,28$  precirugía; tabla 17 y figura 19:  $p= 0,2847$  postcirugía).

Tabla 16: valores promedio  $\pm$  error estándar para insulinemia al ingreso

Variable	Medias	n	E.E.	Valor p
Femenino (F)	18,70	78	1,48	0,2847
Masculino (M)	15,65	29	2,42	

Referencias: n: número de casos; E.E.: error estándar. (n=107)

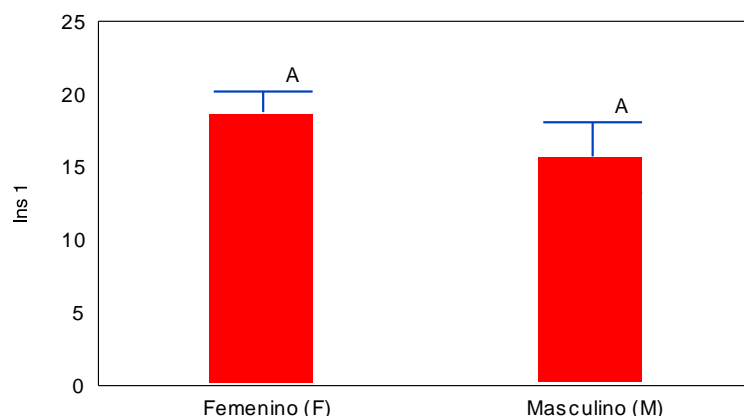


Figura 18: distribución para la media para insulínemia pretratamiento, los valores se representan en media  $\pm$  error estándar. Medias con una letra común no son significativamente diferentes ( $p > 0,05$ ). Referencias: Ins1: insulínemia al ingreso; F: femenino; M: masculino. (n=107)

Tabla 17: valores promedio  $\pm$  error estándar para insulínemia a 18 meses

Variable	Medias	n	E.E.	Valor p
Femenino (F)	10,59	78	0,76	0,2847
Masculino (M)	8,48	29	1,25	

Referencias: n: número de casos; E.E.: error estándar (n=107)

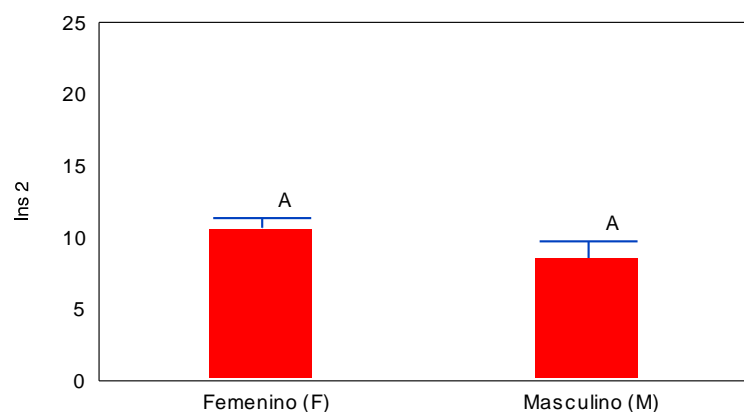


Figura 19: distribución para la media para insulínemia a 18 meses, los valores se representan en media  $\pm$  error estándar. Medias con una letra común no son significativamente diferentes ( $p > 0,05$ ). Referencias: Ins2: insulínemia a 18 meses; F: femenino; M: masculino. (n=107)

Inmediatamente se realizó el análisis de varianza, para establecer **si existe diferencia entre las variables peso, índice de masa corporal entre el pretratamiento y su control a 18 meses entre sexos**.

#### 5.4.4 Peso

El análisis de datos, ANAVA, para **peso pretratamiento** y su **control a 18 meses** mostraron **diferencias estadísticamente significativas entre sexos** (tabla 18 y figura 20:  $p=0,0006$  precirugía; y  $p=0,0002$  postcirugía; tabla 19 y figura 21:  $p<0,05$ ).

Tabla 18: valores promedio  $\pm$  error estándar para peso pretratamiento según sexo

Variable	Medias	n	E.E.	Valor p
Femenino (F)	108,57	78	2,27	0,0006
Masculino (M)	123,99	29	3,72	

Referencias: n: número de casos; E.E.: error estándar. (n=107)

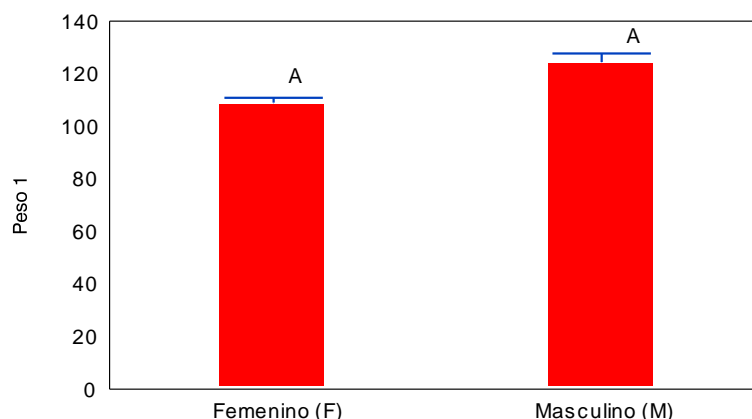


Figura 20: distribución para la media para peso pretratamiento, los valores se representan en media  $\pm$  error estándar. Medias con letra diferente son significativamente ( $p < 0,05$ ). Referencias: Peso1: peso en kg al ingreso; F: femenino; M: masculino. (n=107)

Tabla 19: valores promedio  $\pm$  error estándar para peso postratamiento según sexo

Variable	Medias	n	E.E.	Valor p
Femenino (F)	79,71	78	1,82	0,0002
Masculino (M)	92,71	29	2,98	

Referencias: n: número de casos; E.E.: error estándar. (n=107)

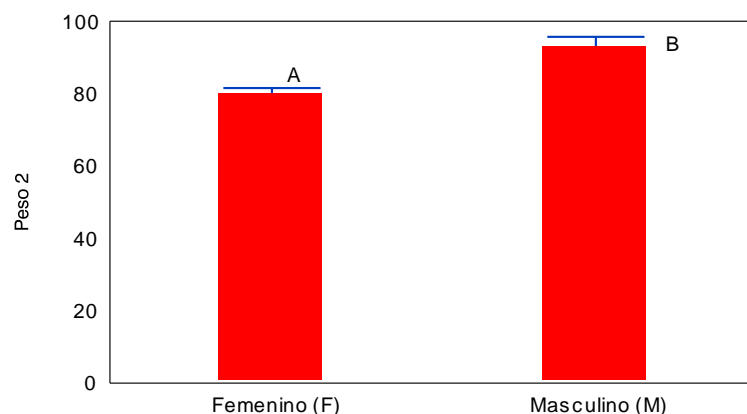


Figura 21: distribución para la media para peso postratamiento, los valores se representan en media  $\pm$  error estándar. Medias con letra diferente son significativamente ( $p < 0,05$ ). Referencias: Peso2: peso en kg a 18 meses; F: femenino; M: masculino. (n=107)

### 5.4.5 Índice de masa corporal

Seguido al peso, se analizaron los valores para **índice de masa corporal pretratamiento y su control a 18 meses no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre sexos** (tabla 20 y figura 22:  $p=0,3139$  precirugía; tabla 21 y figura 23:  $p=0,2928$  postcirugía).

Tabla 20: valores promedio  $\pm$  error estándar para índice de masa corporal pretratamiento según sexo

Variable	Medias	n	E.E.	Valor p
Femenino (F)	42,91	78	0,76	0,3139
Masculino (M)	41,44	29	1,24	

Referencias: n: número de casos; E.E.: error estándar. (n=107)

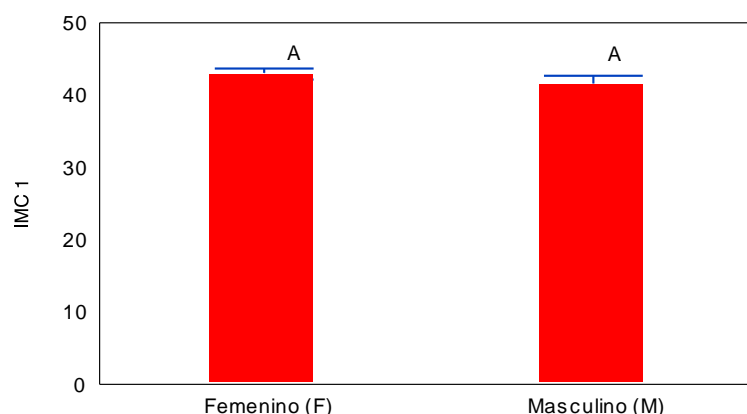


Figura 22: distribución para la media para índice de masa corporal pretratamiento, los valores se representan en media  $\pm$  error estándar. Medias con letra diferente son significativamente ( $p < 0,05$ ). Referencias: IMC2: índice de masa corporal al ingreso; F: femenino; M: masculino. (n=107)



Tabla 21: valores promedio  $\pm$  error estándar para índice de masa corporal postratamiento según sexo

Variable	Medias	n	E.E.	Valor p
Femenino (F)	36,93	78	0,77	0,2928
Masculino (M)	35,36	29	1,28	

Referencias: n: número de casos; E.E.: error estándar. (n=107)

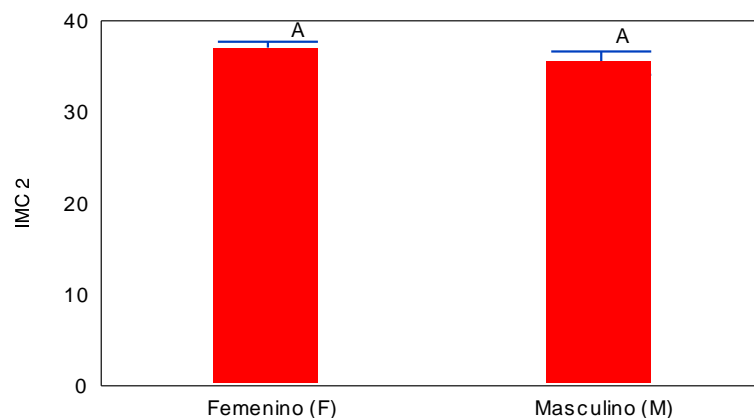


Figura 23: distribución para la media para índice de masa corporal postratamiento, los valores se representan en media  $\pm$  error estándar. Medias con letra diferente son significativamente ( $p < 0,05$ ). Referencias: IMC2: índice de masa corporal a 18 meses; F: femenino; M: masculino. (n=107)

### 5.5 Resultados de acuerdo a los objetivos planteados:

Se compararon los valores pre y post tratamiento para glucemia (figura 24), HbA1c (figura 25), insulinemia (figura 26), reducción de peso (figura 27), y IMC (figura 28), todas las variables analizadas en este apartado mostraron diferencias estadísticamente significativas.

### 5.5.1 Glucemia

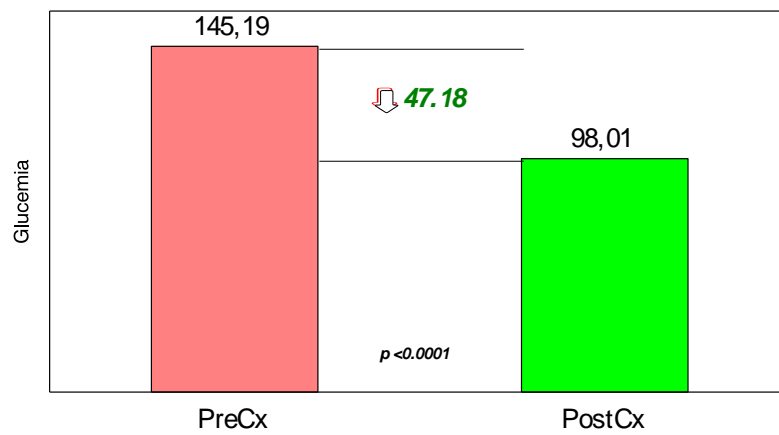


Figura 24: gráfico comparativo de mejoría en los valores de glucosa en sangre postratamiento (PostCx) vs pretratamiento (PreCx) en pacientes obesos diabéticos, los valores se representan en mg/dL;  $p < 0,05$  surge de la comparación entre ingreso (preCx) y control a 18 meses (postCx). (n=107)

### 5.5.2 Hemoglobina glicosilada

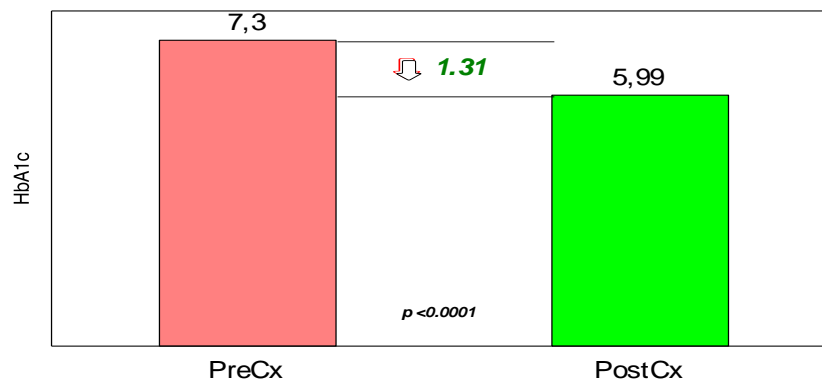


Figura 25: gráfico comparativos de mejoría en los valores de HbA1c de los casos analizados en el pre y postratamiento, los valores se representan en porcentajes;  $p < 0,05$  surge de la comparación entre ingreso (preCx) y control a 18 meses (postCx). (n=107)

### 5.5.3 Insulinemia

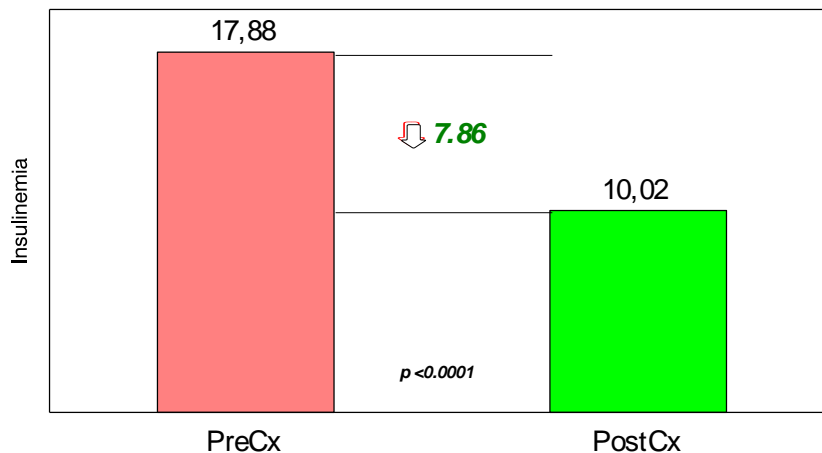


Figura 26: gráfico comparativo de mejoría en los valores de insulinemia en sangre postratamiento (PostCx) vs pretratamiento (PreCx) en pacientes obesos diabéticos,  $p < 0,05$  surge de la comparación entre ingreso (preCx) y control a 18 meses (postCx). (n=107)

### 5.5.4 Peso

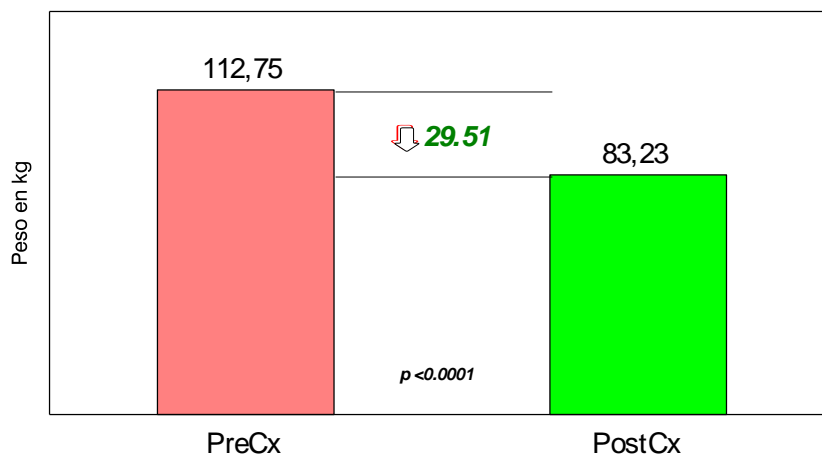


Figura 27: gráfico comparativo para disminución de peso postratamiento (PostCx) vs pretratamiento (PreCx) en pacientes obesos diabéticos, los valores se representan en kilogramos;  $p < 0,05$  surge de la comparación entre ingreso (preCx) y control a 18 meses (postCx). (n=107)

### 5.5.5 Índice de masa corporal

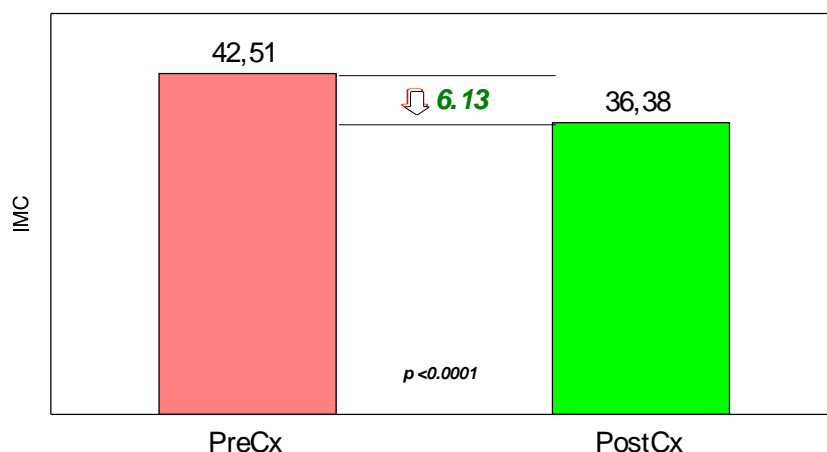


Figura 28: gráfico comparativo de mejoría en los valores de índice de masa corporal postratamiento (PostCx) vs pretratamiento (PreCx) en pacientes obesos diabéticos, los valores se representan en kg/m<sup>2</sup>; **p<0,05** surge de la comparación entre ingreso (preCx) y control a 18 meses (postCx). (n=107)

### 5.6 Resultados del descenso de peso

Luego se analizó si el descenso de peso correlacionaba con la normalización de los valores de laboratorio (tabla 22).

Tabla 22: Diferencias entre variables al ingreso y control postoperatorio a 18 meses de los casos analizados (n=107)

	IMC	HbA1c	Peso	Glucemia	Insulinemia
<b>Media</b>	6,13	1,31	26,2	47,18	7,86
<b>DS</b>	3,62	1,45	10,35	61,81	10,98
<b>Max</b>	23,00	6,30	52,40	447,00	59,40
<b>Min</b>	-1,00	-0,88	10,00	-34,00	-9,00
<b>P</b>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Como se observa en la Tabla 22 para un descenso de peso estadísticamente significativo a 18 meses, en promedio de 26,2 ± 10,35 kg (r: 10,35-52,4) hubo descenso significativo de los parámetros de laboratorio de HbA1c, glucemia e insulinemia.

### 5.6.1 Resultados de acuerdo al descenso de la HbA1c

Al analizar los casos según sus valores de HbA1c al ingreso y post cirugía a los 18 meses se puede observar (figura 29) que según este dato al ingreso estarían con HbA1c <6, el 21,5% y entre 6,1-6,5, el 17,8%, llamando la atención el valor del 60,7%, de HbA1c >6,5; cabe destacar que estos valores de hemoglobina glicosilada, son debidos a la medicación instaurada previamente. El postoperatorio a 18 meses sólo requirió medicación el 23,4% de los casos (mejoría metabólica), siendo el valor de remisión completa/parcial sin medicación el 76,6%.

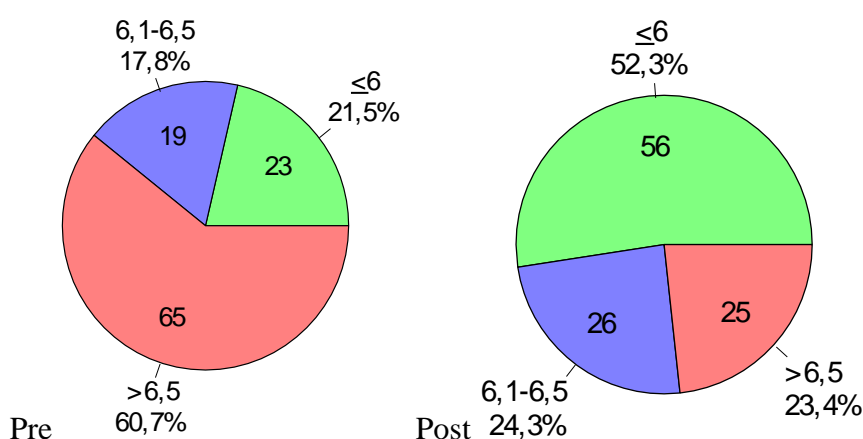


Figura 29: Cuadros comparativos de remisión y mejoría metabólica para DM de los casos analizados en el pre y postratamiento, los valores se representan en frecuencias y porcentajes. (n=107)

Descenso de HbA1c con estos valores comparamos globalmente el porcentaje de reducción de la HbA1c, con lo cual hallamos que al ingreso el valor promedio de HbA1c fue de 7,3% que disminuyó a los 18 meses a un valor del 5,99%, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p < 0,0001$ ). Esto habla de una remisión de la DM2 del 76,6%, que responde a uno de los objetivos planteados, si la cirugía bariátrica producía remisión de la DM2 en obesos mórbidos.

Los resultados y comparaciones globales nos llevaron a analizar el comportamiento individual de casos según valores de corte para HbA1c al ingreso para cotejarlos en el control postoperatorio a 18 meses (figura 30), las bandas de color indican los parámetros de remisión total o parcial y mejoría metabólica de este mismo parámetro, nótese que aún en los casos de valores >10% han mejorado a 18 meses.

### HbA1c pre y postratamiento con BPGYR

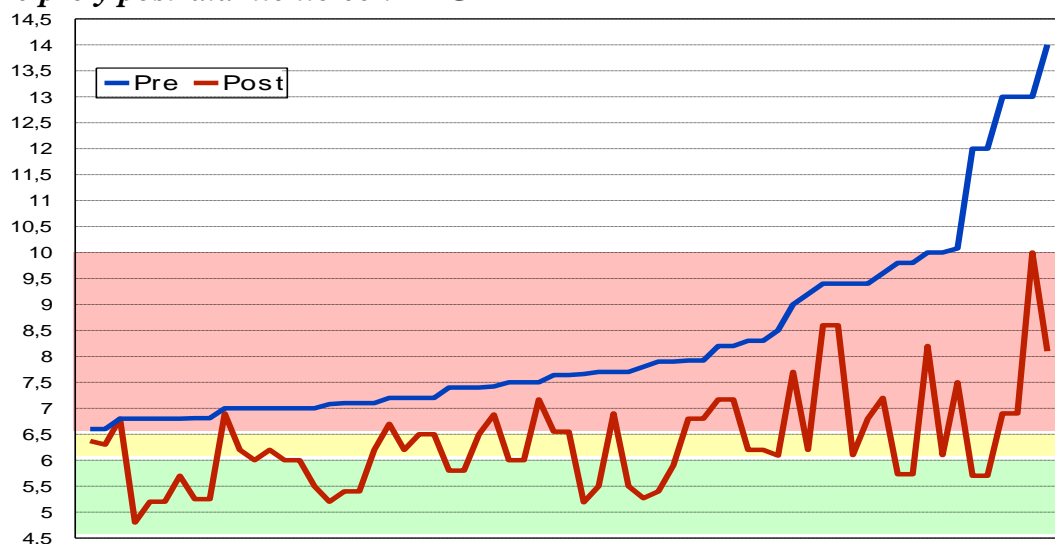


Figura 30: comparación de datos al ingreso (pre; línea azul) y control a los 18 meses (post; línea roja) de valores de HbA1c de los casos analizados, los valores se representan en frecuencias de casos.  $p < 0,005$  surge de la comparación entre pre vs post. (n=107) Referencias: verde: valor para HbA1c  $< 6\%$ ; amarillo: valor de HbA1c  $6,1\%$  a  $6,5\%$ ; rojo: valor de HbA1c  $> 6,5\%$ .

## 5.7 Análisis de los casos de remisión o mejoría metabólica de la DM2 según los valores de HbA1c al ingreso

Cuando se valoraron los casos que al ingreso tenían **HbA1c  $\leq 6\%$**  con medicación observamos que **23 casos (95,6%)** consiguieron remisión completa sin medicación (figura 31) sólo uno con remisión parcial.

### Casos con HbA1c $\leq 6\%$ en el pre y postcirugía

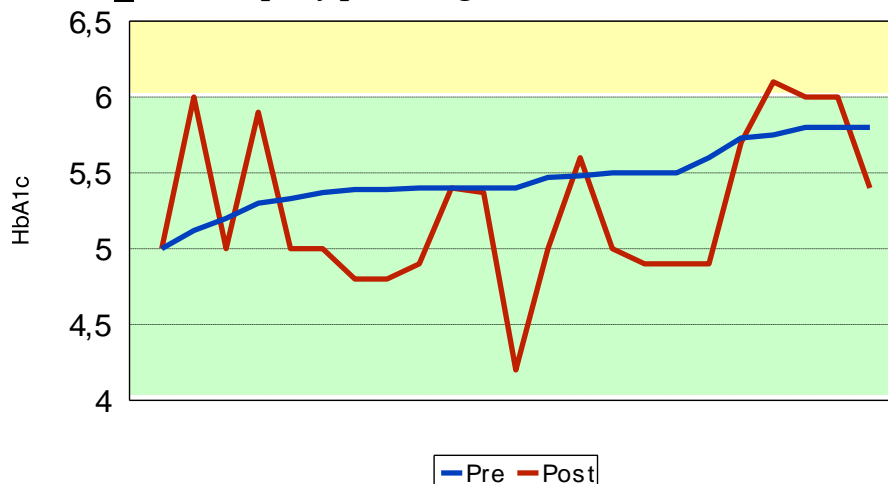


Figura 31: comparación de datos al ingreso (pre; línea azul) y control a los 18 meses (post: línea rojo) de valores de HbA1c para pacientes con valores de HbA1c  $< 6\%$ , los valores se representan en frecuencias de casos.  $p < 0,005$  surge de la comparación entre pre vs post. (n=23) Referencias: verde: valor para HbA1c  $\leq 6\%$ ; amarillo: valor de HbA1c 6,1% a 6,5%.

Examinamos de igual manera los que ingresaron con HbA1c entre **6,1% y 6,5%**; y la remisión completa sin medicación **19 casos (94,7%)** y sólo uno en remisión parcial (figura 32).

### Casos de HbA1c de 6,1% a 6,5% pre y post cirugía

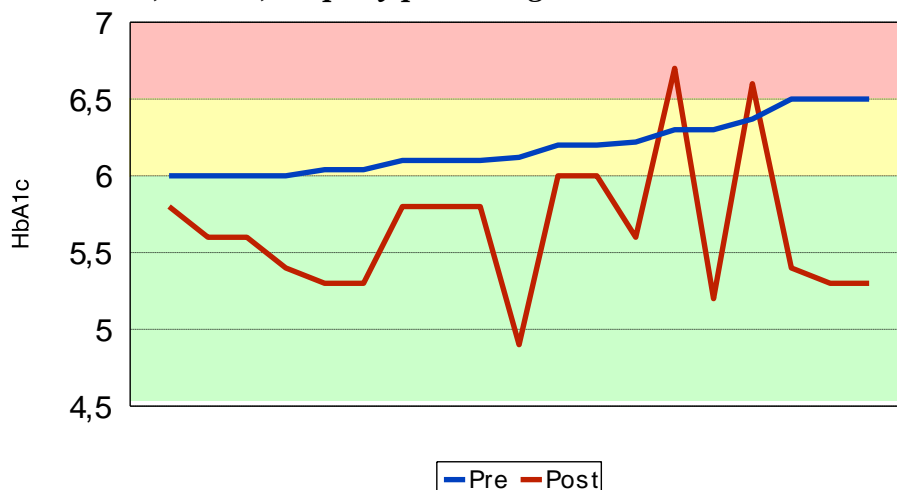


Figura 32: comparación de datos al ingreso (pre; línea azul) y control a los 18 meses (post; línea roja) de valores de HbA1c para pacientes con valores de HbA1c del 6% al 6,5%, los valores se representan en frecuencias de casos.  $p < 0,005$  surge de la comparación entre pre vs post. (n=19) Referencias: verde: valor para HbA1c  $< 6\%$ ; amarillo: valor de HbA1c 6% al 6,5%; rojo: valor de HbA1c  $> 6,5\%$ .

**Analizando el grupo de peor control metabólico en el preoperatorio obtuvimos los siguientes resultados en el postoperatorio:**

Al cotejar los valores de ingreso versus control postoperatorio a 18 meses en el grupo de casos de peor control metabólico ( $> 6,5\%$ ) de HbA1c hallamos que 27 de ellos (41,5%) consiguió remisión completa sin medicación ( $\leq 6\%$ ), 15 casos (23,1%) remisión parcial sin medicación (6,1% a 6,5%) (figura 33); lo notable es lo ocurrido con los 23 casos restantes (35,4%) que obtuvieron mejoría de su situación preoperatoria en un valor promedio de 1,83% (r: 0-6,1)  $p < 0,0004$  (tabla 22 y figura 34). Así se observó que los pacientes con valores aún mayores a 10 de HbA1c, la HbA1c mejoró significativamente.



### Casos de HbA1c $\geq 6,5\%$ en el pre y postoperatorio

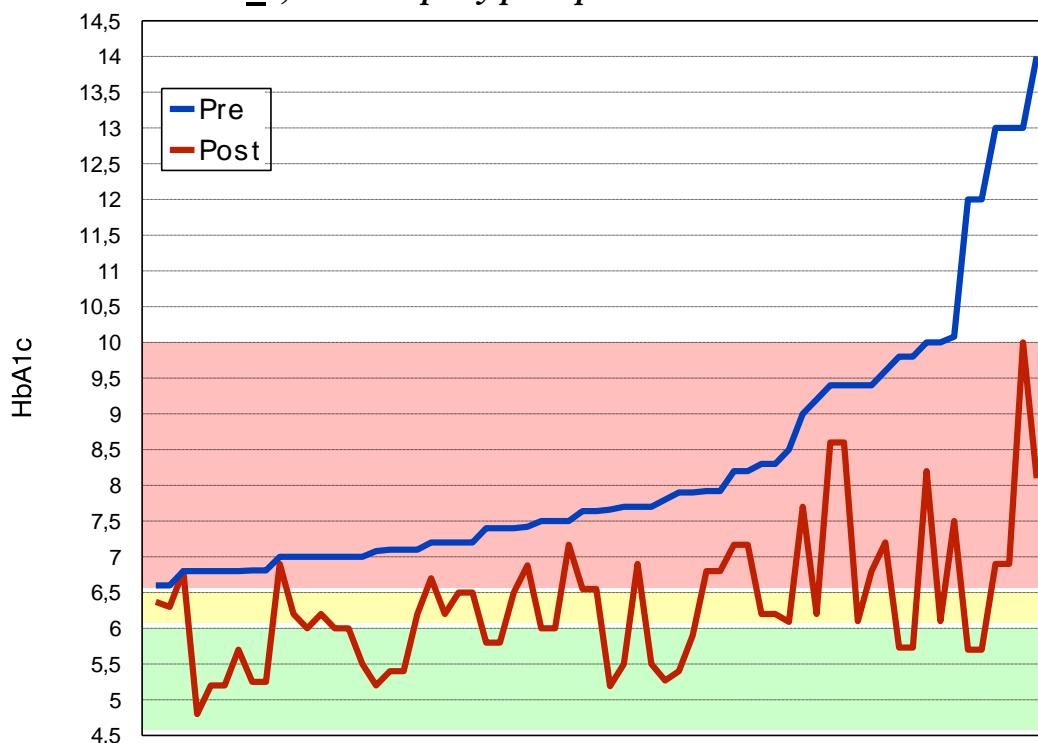


Figura 33: comparación de datos al ingreso (pre; líneas azul) y control a los 18 meses (post; línea roja) de valores de HbA1c para pacientes con valores de HbA1c  $>6,5\%$ , los valores se representan en frecuencias de casos.  $p < 0,005$  surge de la comparación entre pre vs post. (n=65) Referencias: verde: valor para HbA1c  $\leq 6\%$ ; amarillo: valor de HbA1c 6,1% al 6,5%; rojo: valor de HbA1c  $>6\%$ .

En la **tabla 23** y **figura 33**, se expresan los **valores de Hba1c promedios al ingreso (9,1%)** y **a los 18 meses (7,34%)**, lo que nos evidencia descenso de los valores de Hba1c, y por lo tanto **mejoría metabólica**.

Tabla 23: valores de HbA1c pretratamiento y control a 18 meses para casos de HbA1c  $>6,5\%$  al ingreso sin remisión (n=23)

	<b>Pre</b>	<b>Control a 18 meses</b>
Media	<b>9,175</b>	<b>7.343</b>
DS	2.144	0.8431
Mínimo	6.800	6.550
Máximo	14.000	10.000
IC95% Mín	8.248	6.978
IC95% Máx	10.102	7.708

(p=0,0004)

## 5.8 Descenso global de la HbA1c (>6,5%) comparando entre pre y postcirugía

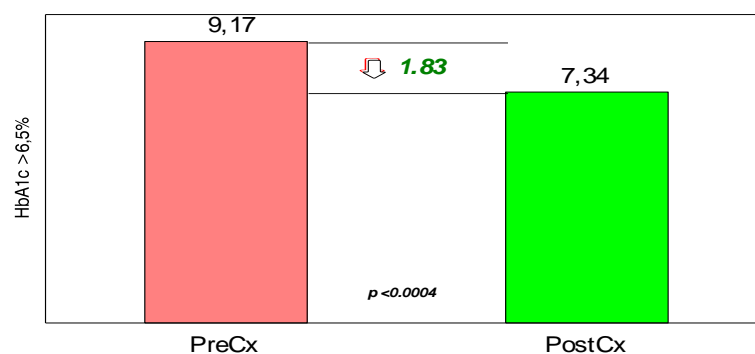


Figura 34: gráfico comparativo de mejoría en los valores de HbA1c >6,5% de los casos analizados en el pre y postratamiento, los valores se representan en porcentajes;  $p < 0,05$  surge de la comparación entre ingreso (preCx) y control a 18 meses (postCx). (n=107)

Cuando analizamos los **valores promedio de reducción de la HbA1c fue del 1,83, en el control a 18 meses postcirugía sin medicación** (tabla 23) pudimos observar que las comparaciones **fueron altamente significativas ( $p < 0,05$ )**.

Cuando se analizaron los descensos de HbA1c entre el pre y postoperatorio para los diferentes valores de HbA1c preoperatorias ( $\leq 6$ , 6,1 a 6,5 y  $> 6,5$ ), y se observó que en el postoperatorio los descensos de HbA1c fueron estadísticamente significativos en los tres grupos ( $p < 0,0001$ ) (Tabla 24).

Tabla 24: Diferencias según valores promedio de HbA1c entre grupos de remisión en el control postoperatorio a 18 meses de los casos analizados. (n=107)

Remisión	n	Media	DE	ES	Valor p
Total ( $\leq 6\%$ )	56	5.339	0.3582	0.0478	<0,0001
Parcial (6,1% a 6,5%)	26	6.152	0.1664	0.0326	
Mejoría ( $> 6,5\%$ )	25	7.288	0.8299	0.1660	

**Análisis del descenso de peso pre y postoperatorio:** respondiendo a otro de los objetivos del trabajo se observó que **al analizar el peso en el pre y postoperatorio (18 meses), los descensos fueron estadísticamente significativos** (tabla 25, figura 35).

**Valor  $p < 0,0001$  reducción de peso promedio 26,2 Kg**

Tabla 25: datos descriptivos para peso, al ingreso y al control a los 18 meses

Parámetros	Pre	Control
Medias	112.75	83.232
Nº de casos	107	107
Desvío estándar	21.113	16.980
Mínimo	79.000	50.000
Máximo	175.40	136.00
IC95% bajo	108.69	79.974
IC95% alto	116.80	86.49

Referencias: PRE: ingreso; Control: control a 18 meses postoperatorios

### Comparación de los pesos pre y postoperatorio

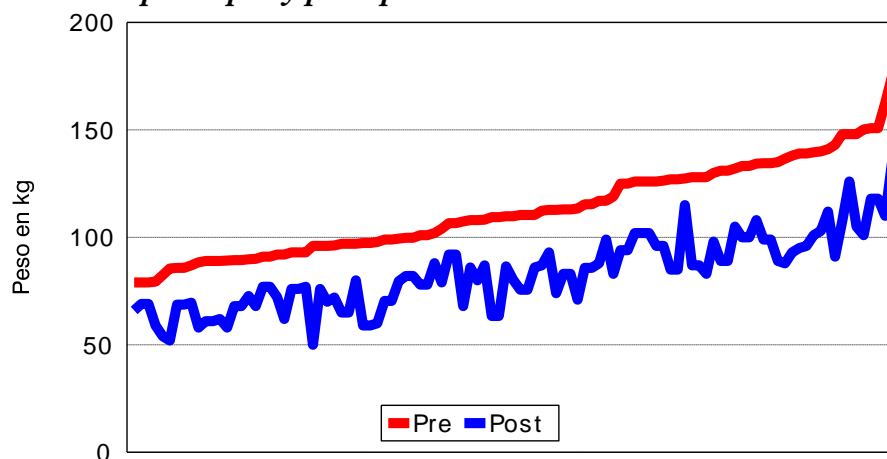


Figura 35: distribución de casos según peso al ingreso (Pre) y en el control a 18 meses postoperatorio (Post). (n=107)

Teniendo en cuenta que los descensos de HbA1c y de peso son resultados favorables para la mejoría de la DM, podemos analizar los siguientes con respecto a esas variables:

## 5.9 Análisis del descenso global de HbA1c

En los 107 casos analizados hubo una reducción del 17,9% en los valores de HbA1c con respecto a su valor inicial (según IDF 20% es significativa para mejoría del estado metabólico).

Al analizar el peso según un valor de corte para HbA1c del 6,1% a 6,5% hubo reducción global del 26,23%,  $\leq 6\%$  del 27,7% y en  $>6\%$  del 26,1% (con respecto a los valores basales preoperatorios). Esto se considera optimización del estado metabólico después de cirugía bariátrica para IDF (Federación Internacional de Diabetes).

## CAPÍTULO VI

### DISCUSIÓN

#### 6.1 Obesidad y cirugía bariátrica y metabólica

A pesar de las intervenciones en el estilo de vida y la utilización de fármacos para tratar la obesidad, se observa en la población un incremento sostenido del peso corporal. Las medidas terapéuticas orientadas a lograr una reducción de peso, son solo parciales y transitoriamente exitosas, siendo seguidas en una gran mayoría de los casos por un nuevo aumento de peso<sup>140,143</sup>.

El término *Cirugía Bariátrica* (del griego *baros*= peso; y *atrikos*= tratamiento médico) y cirugía de obesidad pueden emplearse como sinónimos<sup>137</sup>.

#### *Cirugía Metabólica*

La rápida resolución de los síntomas de la Diabetes que sucede tras la cirugía del tracto digestivo se comunicó en forma reiterada en la literatura científica. Como cirugías por úlcera péptica, y en obesos mórbidos diabéticos después de *bypass* yeyunoileal o gastroplastia vertical bandeada, y especialmente en *bypass* gástrico y derivación biliopancreática<sup>134,142,146,147</sup>.

En la década de 1990 Pories<sup>10</sup> describió el efecto del *bypass* gástrico en Y de Roux sobre la DM, con desaparición de la hiperglucemia en más del 80% de los pacientes. Así en la primera reunión de la DM realizada en Roma en el 2007, un grupo de líderes internacionales

recomendaron por primera vez la cirugía gastrointestinal como tratamiento dirigido hacia la DM2, y surge ahí el término de **Cirugía Metabólica**.<sup>134,142,146,147</sup>

Las indicaciones actuales de la cirugía bariátrica es para una obesidad severa con  $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ , o bien  $IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$  asociado a comorbilidades entre ellas la DM, cuando intervenciones menos invasivas han fracasado, y el paciente tiene un alto riesgo de morbimortalidad asociado a su obesidad<sup>11,134,136</sup>.

Diferentes autores han realizado cirugía de *bypass* gástrico en Y de Roux con importante mejoría de la DM2:

- Buchwald en su metaanálisis del año 2004 de procedimientos bariátricos en pacientes con  $IMC > 35 \text{ Kg/m}^2$ , mostró una remisión de la DM2 del 83,7% para el *bypass* gástrico.<sup>9</sup> Este efecto se produce en los primeros días o semanas post cirugía, antes que la pérdida ponderal sea significativa.
- En el estudio **STAMPEDE** (*Surgical Treatment and Medication Potentially Eradicate Diabetes Efficiently*), Schauer observó mejoría de la DM2 y reducción del uso de medicamentos antes de alcanzar la pérdida de peso máxima; tuvo una media del peso perdido de 29,4 Kg<sup>17,141,150</sup>.

---

***En nuestro trabajo se produjo remisión global de la enfermedad del 76,6% a los 18 meses de la cirugía, con un descenso de peso de 27 Kg promedio. Estos valores son comparables a los obtenidos por Buchwald y Schauer.***

---

La pérdida del 50% del exceso de peso corporal se considera ser un buen resultado de la cirugía bariátrica tradicional.

En promedio la cirugía bariátrica disminuye el IMC entre 10 y 15  $\text{Kg/m}^2$  y el peso entre 30-50  $\text{Kg/m}^2$ .<sup>135,140,149</sup>

---

***En nuestra investigación el IMC disminuyó significativamente ( $6,13 \pm 3,62 \text{ Kg/m}^2$ ).***

---

Phillip R. Schahuer también encontró que para un promedio del nivel de HbA1c de  $9,2 \pm 1,5\%$ , luego de 12 meses del tratamiento, comprobó que, según el punto final de obtener una HbA1c de 6% o menor, en el grupo de tratamiento médico fue del 12%, en el *bypass* gástrico el 42%, y en la gastrectomía en manga el 37%.<sup>17</sup>

---

***En nuestro trabajo el 52,3% alcanzaron HbA1c  $\leq 6\%$ , post Bypass gástrico sin medicación en el control a 18 meses.***

---

En el trabajo Schauer los niveles de glucemia mejoraron en los tres grupos, con un promedio de HbA1c de  $7,5\% \pm 1,8\%$ .<sup>17</sup>

---

***En nuestra investigación hemos observado que la glucemia descendió  $47,18\% \pm 61,81\%$ , post bypass gástrico en el control a 18 meses.***

---

## **6.2 Organizaciones internacionales que reglamentaron la cirugía bariátrica para el tratamiento de la DM2**

En una comunicación de la Asociación Americana de Diabetes, ADA<sup>90</sup> sobre la cirugía metabólica en el algoritmo de tratamiento de la DM2 se estableció que la cirugía metabólica alcanza excelentes controles glucémicos y reduce los factores de riesgo cardiovascular. Y el tracto gastrointestinal constituye un importante objetivo para manejar la DM2.<sup>6,134,140,145,149</sup>

En base a tales evidencias la cirugía metabólica debe ser recomendada para la DM2 en pacientes con obesidad Clase III (IMC  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup>) y en aquellos con obesidad clase II (IMC 35 a 39,9 Kg/m<sup>2</sup>) cuando la hiperglucemia es inadecuadamente controlada por cambios en el estilo de vida o terapia médica.<sup>140,142</sup>

La cirugía debe ser también considerada para pacientes con DM2 e IMC de 30-34,9 Kg/m<sup>2</sup> si la hiperglucemia es inadecuadamente controlada a pesar del tratamiento con medicación oral o inyectable. El IMC debe ser reducido 2,5 Kg/m<sup>2</sup> para pacientes asiáticos.<sup>9,11,140</sup>

Varias operaciones gastrointestinales, incluyendo la cirugía bariátrica, promueven una mejoría durable de la DM2.<sup>11,142</sup> En el 2007, los delegados de la primera Cumbre de Cirugía de la Diabetes (DSS-I) recomendaron el estudio y el uso de la cirugía gastrointestinal para tratar la DM2, incluso en individuos con obesidad leve. Se la denominó cirugía metabólica, y fue reconocida en Círculos Académicos y Sociedades de Cirugía. Desde el primer Consenso (DSS-I)<sup>140</sup> un cuerpo adicional de evidencia se ha acumulado, incluyendo estudios clínicos randomizados que demostraron que la cirugía bariátrica y metabólica alcanza superior control glucémico y reducción de factores de riesgo cardiovascular en comparación con el tratamiento médico.<sup>6,10,17</sup>

En base a estas evidencias mundiales es que se ha expandido la indicación a IMC de 30 Kg/m<sup>2</sup>, y 2,5 Kg/m<sup>2</sup> menos en asiáticos.<sup>140</sup>

Reconociendo la necesidad de informar los beneficios y las limitaciones de la cirugía bariátrica para el tratamiento de la DM2, se convocó el DSS-II (segunda reunión cumbre de cirugía de la DM), en colaboración con seis importantes organizaciones internacionales de DM la Asociación Americana de la Diabetes, Federación Internacional de Diabetes, la Sociedad China de Diabetes, Diabetes India, Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes y Diabetes del Reino Unido.<sup>140</sup>

El objetivo general de este Consenso<sup>140</sup> fue desarrollar recomendaciones globales que integren las terapias médicas y quirúrgicas en un algoritmo de tratamiento racional para la DM2 y objetivos específicos que incluyan proveer guías de selección de candidatos quirúrgicos y el uso de estudios diagnósticos en DM para la evaluación preoperatoria y postoperatoria de seguimiento de los pacientes.

Un sustancial cuerpo de evidencias se ha acumulado incluyendo numerosos trabajos, que aseguraron que el uso de la cirugía bariátrica en el tracto GI, puede lograr excelente control de hiperglucemia y disminuir factores de riesgo cardiovascular.<sup>6,9,10,133,135,139,140,142</sup>

### **6.3 Indicaciones de cirugía bariátrica y metabólica**

La Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>132,149</sup> recientemente publica que puede ser considerada la cirugía bariátrica en DM tipo 2 de adultos con IMC  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup>, especialmente si la DM está asociada a comorbilidades, y/o si es difícil controlar con los tratamientos médicos.



---

*En nuestro trabajo se incluyeron pacientes con IMC  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup>, con IMC medio de 42,51 Kg/m<sup>2</sup>, todos diabéticos tipo 2.*

---

La evidencia que apoya el tratamiento quirúrgico de la DM2 es que el tracto GI contribuye a la homeostasis de la glucosa normal, y en la última década, se han demostrado los beneficios de la **cirugía bariátrica / metabólica para tratar y prevenir la DM2**.<sup>134,142,146</sup> Más allá de las mejoras que inducen cambios metabólicos relacionados con la pérdida de peso, algunas técnicas quirúrgicas mejoran la homeostasis de la glucosa independiente de la pérdida de peso, tales como cambios en el metabolismo de las hormonas intestinales, ácidos biliares, la microbiota intestinal, metabolismo de la glucosa, y la detección de nutrientes. La cirugía bariátrica y metabólica confiere un efecto favorable sobre la glucemia, por encima de 20 años, en un estudio observacional, aunque los beneficios pueden disminuir con el tiempo, con o sin recuperación del peso<sup>140,142,146,147</sup>

#### **6.4 Mejoría de los parámetros de laboratorio post -cirugía bariátrica**

De acuerdo a los objetivos planteados en esta investigación, que fueron mejoría remisión completa/parcial de la diabetes post cirugía bariátrica, en pacientes con IMC  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup>, todos DM2, se pudo observar en la muestra estudiada que según la IDF (Federación Internacional de Diabetes) que manifiesta que<sup>140</sup>:

“Optimización del estado metabólico postcirugía Bariátrica”: es una reducción de la HbA1c  $>20\%$  del valor inicial y reducción de peso  $>15\%$  con respecto al basal<sup>153</sup>. Nosotros observamos:

---

*Para un descenso del peso que fue estadísticamente significativo a 18 meses, en promedio de  $29,51 \pm 10,35$  kg (r: 10.35-52.4) hubo descenso significativo de los parámetros de laboratorio de: HbA1c, glucemia, insulinemia. En todos los casos hubo descenso de la HbA1c en el período de observación, con una media de 1,31% con resultados altamente significativos. En los con HbA1c  $<6\%$  en el preoperatorio la remisión completa/parcial fue del 99,9%; para los de 6 a 6,5% del 99,9% y para los de  $>6,5\%$  del 64,6% destacando que el resto fueron mejorías altamente significativas.*

---

Podemos decir que en algunas revisiones, como la de Cohen y cols, que evaluaron prospectivamente a 66 pacientes DM2, con obesidad leve, a quienes practicaron un *bypass* gástrico con seguimiento a 6 años. La remisión de la DM definida como HbA1c <6,5%, sin fármacos antidiabéticos, se logró en el 88% de los DM, mientras que la mejoría se observó en el 11% (HbA1c <7%, con reducción de ADO y sin uso de insulina) <sup>148</sup>.

---

*Si comparamos estos resultados con los obtenidos en nuestro grupo investigado, en el grupo de casos de peor control metabólico de HbA1c hallamos que 27 de ellos (41,5%) consiguió remisión completa sin medicación, 15 casos (23,1%) remisión parcial; lo notable es lo ocurrido con los 23 casos restantes (35,4%) que obtuvieron mejoría de su situación preoperatoria en un valor promedio de 1,83% de la HbA1c (r: 0-6,1) que fue estadísticamente significativa.*

---

Comparando nuestros resultados con los obtenidos por autores como Rubino, teniendo en cuenta la superioridad relativa de la cirugía sobre las intervenciones médicas (según el observó en un rango de 1-5 años) el análisis del estudio mostró una **reducción media de HbA1c del 2,0% para la cirugía.**<sup>140</sup> Schauer en su trabajo de 150 pacientes con BGYR y GVM, obtuvo una reducción de la HbA1c de 2,9%.<sup>17</sup>

---

*En nuestro trabajo de 107 pacientes se obtuvo una reducción de HbA1c altamente significativa del 1,31%.*

---

Sin embargo, los estudios referidos han sido examinados 1 a 2 años, y sólo una parte de ellos han examinado los resultados de 3-5 años.<sup>11,140</sup>

---

*Nuestra investigación tuvo un seguimiento mínimo de 18 meses en todos los casos. El descenso del IMC promedio del  $6,13 \pm 3,62$  Kg/m<sup>2</sup>, en el postoperatorio en comparación con el pre fue estadísticamente significativa y se relaciona con la mejoría metabólica de la DM2.*

---

El trabajo realizado por Schauer muestra una mejoría del control de glucemia, y se relacionaría con mejoría de la sensibilidad a la insulina, con una marcada reducción en los niveles de insulinemia y mejoría del índice HO.M.A.<sup>17</sup>

---

*Lo observado en este trabajo fue una reducción significativa de la insulinemia de  $7,86\pm 10,98$  UI al control de 18 meses lo que estaría en relación con la mejoría de la insulinorresistencia, mejoría funcional del páncreas, y compensación de la DM2.*

---

En el trabajo realizado por Schauer a los 12 meses los niveles de glucemia en ayunas fueron significativamente más bajos en el grupo quirúrgico (BPYR o GVM). Y la mejoría de la glucemia en ayunas fue rápida en los primeros tres meses y se mantuvo en los 12 meses.<sup>17</sup>

---

*En nuestra investigación encontramos una reducción de los valores a los 18 meses estadísticamente significativos de glucemia, con una media de descenso del pre al post de  $47,18\pm 61,81$  mg/dL.*

---

Schauer también observó que en pacientes con mal control de la DM, sometidos a BGYR o GVM combinado con terapia médica, especialmente los con BGYR, alcanzaron control de la glucemia sin el uso de terapia médica.<sup>17</sup>

---

*En nuestro trabajo se observó que la mayoría de los pacientes dejaron la medicación oral (62,6%) y la insulina, mientras que otros bajaron las dosis de insulina a valores mínimos.*

---

## **6.5 Criterios de remisión de diabetes mellitus tras cirugía bariátrica/metabólica**

Las revisiones de la Biblioteca Cochrane y de Buchwald y colaboradores, publicadas en 2009, demostraron la efectividad de la cirugía bariátrica para la mejoría y resolución de la DM2. En términos generales se ha definido la remisión de la DM2 como valores normales de glucemia basal y HbA1c, en ausencia de tratamiento farmacológico.<sup>9</sup> Para suavizar la controversia y establecer criterios estándar un grupo de expertos convocados por la ADA propuso un punto de corte para definir las categorías de remisión, como se observa en la figura 36.

<b>Remisión parcial</b>	→	HbA1c no diagnosticada 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
<b>Remisión completa</b>	→	HbA1c normal (<6%) Glucosa Basal <100 mg/dL (5,6 mmol/L) Ausencia de tratamiento farmacológico Al menos un año de duración
<b>Remisión prolongada</b>	→	Al menos 5 años de duración

Figura 36: criterios de remisión para DM2. <sup>132</sup>

Este panel de expertos de la ADA en 2009 define remisión parcial y completa de la DM2 como el logro de la HbA1c, 6,5% y 6,0%, respectivamente, frente a todos los medicamentos para la DM, y el mantenimiento de estos niveles de glucemia durante al menos 1 año. <sup>140</sup>

Según el Consenso Argentino de Cirugía Metabólica, dos factores que contribuyen al control glucémico en forma inmediata a la cirugía de BPGYR son:

1. El aumento de la sensibilidad hepática a la insulina.
2. La mejoría en la función de la célula beta asociada a la secreción postprandial de GLP-1 (efecto antiapoptótico). Al progresar la pérdida de peso aumenta aún más la sensibilidad periférica a la insulina <sup>152</sup>.

En la figura 37 que se expone a continuación resume los resultados de las publicaciones más representativas de los últimos años.

ESTUDIOS	POBLACIÓN (IMC kg/m <sup>2</sup> )	CIRUGÍA	DEFINICIÓN REMISIÓN	TASA REMISIÓN
Buchwald et al 2009	45	Mix	GB < 100 mg/dL, HbA1c <6%, y no tratamiento	→ 40-70%
Pourmaras et al 2012				
Dixon et al 2008	30-40	AGB	GB < 126 mg/dL, HbA1c <6,2%, y no tratamiento	→ 70%
Lee et al 2011	>35	RYGB, SG	GB < 126 mg/dL, HbA1c <6,5%, y no tratamiento	→ 70-90%
Hamza et al 2011	>35	Mix	GB < 100 mg/dL, HbA1c <6,5%, y no tratamiento	→ 40-80%
Mingione et al 2012				
Cohen et al 2012	30-35	RYGB	HbA1c <6,5%, y no tratamiento	→ 80-90%
Schauer et al 2012	27-43	RYGB, SG	HbA1c <6,5%, y no tratamiento	→ 35-40%
Blackstone et al 2012	>35	RYGB	HbA1c <6%, y no tratamiento	→ 55-70%
Dixon et al 2013				
Blackstone et al 2012	>35	RYGB	HbA1c <5,7%, y no tratamiento	→ 40%
Ramos-Levi et al 2013	44 (insulina 39.7%)	Mix	GB < 100 mg/dL, HbA1c <6%, y no tratamiento	→ 50%

Figura 37: características más relevantes de los principales estudios relacionados con la remisión de la DM2 tras cirugía bariátrica.<sup>134,149</sup>

## 6.6 Factores predictores de remisión

*Duración previa de la DM2:* a mayor duración menor tasa de remisión. Es uno de los criterios de mayor consistencia en la literatura médica. Se han propuesto diferentes umbrales (5-10 años), a partir de los cuales disminuye significativamente la probabilidad de alcanzar la remisión; y una duración mayor a 15 años, implica, en la práctica, no remisión. Esto lo confirma Rubino en el consenso de cirugía de la DM2 duración previa de la DM (por ejemplo, 8 años) (Nivel de evidencia IB)<sup>154</sup>, el uso de la insulina y el control glucémico más pobre (Nivel de evidencia II) se asocian consistentemente con menores tasas de remisión de la DM y/o un mayor riesgo de reincidencia<sup>140</sup>.

*Tratamiento con insulina:* el tratamiento previo con insulina se ha asociado a tasas de remisión significativamente menores, en comparación de los pacientes que recibían ADO (antidiabéticos orales) exclusivamente: 15-30%, frente a 50-70%. Esta asociación se puede

explicar si se asume que tratamiento insulínico implica mayor grado de gravedad y tiempo de evolución de la DM2 y peor control. Una edad más joven, más corta duración de la DM, menor HbA1c, los niveles elevados de insulina, y la no utilización de la insulina se asocia con tasas de remisión posterior a la cirugía más altas, entre el 72% de los sujetos en comparación con el 16% de los sujetos control tratados con cambios del estilo de vida y terapia farmacológica<sup>132</sup>.

*Peso perdido:* dada la relación entre obesidad y DM2, un mayor porcentaje de sobrepeso perdido contribuye a la resolución de DM2. Un porcentaje de sobrepeso perdido inferior al 50% se asocia a menor remisión. Los cambios en la homeostasis glucémica se deben tanto a los mecanismos relacionados al descenso de peso secundario a la restricción calórica como a otros mecanismos independientes que son propios del BPGYR<sup>155</sup>.

*IMC previo:* las primeras observaciones describieron reducción de DM con IMC >35 Kg/m<sup>2</sup>, y en los últimos años se ha constatado también en pacientes con IMC menor. Esto fue visto en el Consenso 2016 DSS<sup>140</sup>: los datos de un número cada vez mayor de los últimos estudios en pacientes con DM2<sup>10-25</sup>, incluyendo principalmente los individuos con IMC >35 kg/m<sup>2</sup> (el umbral más comúnmente utilizado para la cirugía bariátrica tradicional), así como algunos pacientes con IMC ≤35 kg/m<sup>2</sup> (r: 25-35kg/m<sup>2</sup>), demuestran consistentemente superior eficacia de la cirugía bariátrica/metabólica en la reducción de peso y la reducción de la glucemia en comparación con una variedad de intervenciones / médicos de estilo de vida.

*Edad:* la mayor edad se ha asociado a no remisión, probablemente porque presupone un mayor deterioro de células beta pancreática y progresión de la DM2, si bien no en todos los estudios se ha observado esta relación.<sup>15,23,24</sup>

---

***En nuestro trabajo el grupo etario estuvo conformado por adultos entre 37 y 62 años.***

---

*Sexo:* algunos autores sugieren que el sexo masculino favorece la remisión, pero no hay unanimidad.<sup>15,23,24</sup>

---

***El 79% de nuestros casos fueron mujeres, corrobora que no se puede generalizar este concepto del sexo, al menos en la casuística utilizada.***

---

*Diagnóstico de DM2 inadecuado:* cuando el paciente presenta en realidad una DM1 o autoinmune de inicio tardío, las tasas de remisión son menores, presumiblemente por la presencia de otros factores añadidos en la patogenia de la enfermedad.<sup>15,17,25</sup>

*Tipo de intervención quirúrgica:* las tasas de remisión oscilan entre 7-70% para la banda gástrica, el 38-98% BPGYR, 52-100% para derivación biliopancreática y 33-85% para la gastrectomía vertical.<sup>141,148</sup>

El primer estudio aleatorio controlado y prospectivo diseñado para comparar la remisión de la DM con terapia médica, fue realizado por Dixon y colaboradores en el año 2008, con un seguimiento de dos años. Incluyó 60 diabéticos tipo 2; 30 fueron sometidos a banda gástrica ajustable por vía laparoscópica y 30 a tratamiento médico. La remisión definida como glucemia en ayunas <126 mg/dL y HbA1c <6,2%, sin fármacos antidiabéticos, (salvo metformina en algunos casos), se observó en el 73% del grupo quirúrgico y en el 13% del que tuvo tratamiento médico.<sup>135</sup>

Numerosos estudios aleatorios controlados, con seguimiento postoperatorio que oscila entre 1 y 5 años, han documentado consistentemente la remisión de la DM en forma sostenida en 30-63% de los pacientes.<sup>134,141,145</sup>

---

***En nuestro trabajo la tasa de remisión completa/parcial fue del 76,6% (n=82) en los 107 pacientes estudiados.***

---

***Los principales indicadores de la mejoría de DM2 post cirugía bariátrica son:*** la técnica quirúrgica empleada, la reducción de peso obtenida y la reserva betacelular. Respecto a la técnica la Derivación biliopancreática logra mayores remisiones (pero con mala absorción severa), que el *Bypass* gástrico, que estaría en segundo lugar, la gastrectomía en manga en tercer lugar, y luego banda gástrica<sup>140</sup>.

Un trabajo chileno informó 97,5% de resolución de la DM a un año de seguimiento post bypass gástrico, definida como la presencia de indicadores de normalidad, sin terapia hipoglucemiante, en 40 DM2 pertenecientes a una cohorte de obesos mórbidos (IMC al inicio de 44 Kg/m<sup>2</sup>). El mismo grupo de investigadores reportó una resolución de la DM a los 7 años del 95%.<sup>141,156</sup>

BGYR es un procedimiento quirúrgico bien estandarizado, y entre las cuatro operaciones aceptadas para la cirugía metabólica, parece tener un riesgo/beneficio más favorable en la mayoría de los pacientes con DM2.<sup>140</sup>

---

*Nuestros resultados están relacionados con la bibliografía respecto que la técnica quirúrgica de BPYR es mejor para control metabólico de pacientes diabéticos.*

---

En concordancia, un artículo comunicado por la Federación Internacional de Diabetes sobre la cirugía metabólica en el algoritmo de tratamiento de la DM2 se estableció que la cirugía metabólica alcanza excelentes controles glucémicos y reduce los factores de riesgo cardiovascular; y que el tracto gastrointestinal constituye un importante objetivo para manejar la DM2.<sup>133,134,135,137,140</sup>

### **6.6.1 Situación de las no remisiones**

El empleo de criterios estrictos para determinar la resolución de la DM2 supone la obtención de tasas de remisión menores. Además los estudios con seguimiento a medio-largo plazo han documentado la reaparición de DM2 tras una mejoría inicial, debida a una recuperación de peso, pasando a tasas de remisión de 70% a los 2 años y 30% a los 10 años<sup>152</sup>.

Sin embargo, calificar a un paciente de no remitido de acuerdo a un criterio bioquímico no debe *infravalorar el papel de la cirugía* en casos de DM2 mal controlada y de larga evolución, pues incluso en estos pacientes se observa disminuciones significativas de los valores de glucemia basal y de HbA1c, así como de los requerimientos de insulina y del



número total de fármacos hipoglucemiantes, *al igual que los hallazgos en nuestra investigación.*

---

***En nuestro trabajo se obtuvo una mejoría metabólica de la DM2 del 35,4% (n=23:65) en el grupo >6,5% de HbA1c, que tendrían menor número de complicaciones severas como expresa la bibliografía.***

---

Con o sin recaída de DM, la mayoría de los pacientes sometidos a cirugía mantienen mejora sustancial del control de la glucemia basal de por lo menos 5 a 15 años (Nivel de evidencia IB).<sup>140</sup>

Más allá de la mejora de la glucemia, la cirugía bariátrica/metabólica se ha demostrado que confiere beneficios de salud adicionales en los estudios, incluyendo reducciones mayores, en comparación con las intervenciones médicas en factores de riesgo de ECV (enfermedad cardiovascular), y por lo tanto en la calidad de vida (Nivel de evidencia IB). Las mejoras en otros resultados clínicos, tales como complicaciones micro y macrovasculares de la DM, las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la muerte, sólo se han observado en estudios no aleatorizados (Nivel de evidencia IIa).<sup>140,141,153</sup>

---

***En nuestro trabajo solo se investigó la remisión y mejoría de DM2, según parámetros de laboratorio, y sobre todo el descenso de la HbA1c sería catalogado como factor de buen pronóstico de la enfermedad y para la prevención de las complicaciones, lo cual se controló en un período de 18 meses. Y se observó una gran mejoría de la DM2 aún en aquellos pacientes con peor control metabólico preoperatorio.***

---

## CAPÍTULO VII

### CONCLUSIONES

En los casos analizados a los 18 meses post *bypass* gástrico en Y de Roux, la ***remisión total de la DM fue del 76,6%***.

Sólo 25 casos (23,3%) de peor control metabólico requirieron medicación para el control de la DM2.

Por lo cual se puede afirmar que la Cirugía de ***bypass gástrico en Y de Roux*** realizada en pacientes diabéticos con IMC  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup> (obesidad GII), produce mejoría y remisión (parcial y completa) de la DM2 en un período de observación de 18 meses.

Los valores de glucemia, insulinemia y HbA1c pre y post tratamiento mostraron disminución altamente significativa al control de 18 meses postoperatorios.

El descenso de HbA1c mostró resultados estadísticamente significativos aún cuando el descenso de peso no alcance niveles significativos, por lo que sería un marcador muy importante de mejoría de la DM2.

Observamos un descenso de peso y del IMC con significancia estadística. Por lo cual se puede inferir que el descenso de peso está relacionado con la modificación de los valores de glucemia, insulinemia y HbA1c.

Asimismo, por los resultados obtenidos, y teniendo en cuenta que el periodo de observación de 18 meses de estos pacientes que tuvieron franca mejoría de la DM demostrados por los parámetros de laboratorio, es importante destacar que debe haber un estricto control por un grupo multidisciplinario para evitar la reganancia de peso y evitar las recaídas y recidiva de la DM2, como esta expresado en la bibliografía.

Por lo tanto, a pesar que un paciente pueda ser peor candidato a resolución de DM2 tras la cirugía, debido a un largo tiempo de evolución de la enfermedad, sus elevadas necesidades de insulina o mal control metabólico previo, la indicación quirúrgica no debería desestimarse, pues se obtiene una clara mejoría de la DM2 y de la calidad de vida, que en definitiva es el objetivo general de la cirugía metabólica.

En base a tales evidencias la cirugía metabólica debe ser recomendada para la DM2 en pacientes con obesidad Clase III ( $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ ) y en aquellos con obesidad clase II ( $IMC 35 \text{ a } 39,9 \text{ Kg/m}^2$ ) cuando la hiperglucemia es inadecuadamente controlada por cambios en el estilo de vida o terapia médica.

## **CAPÍTULO VIII**

### **Bibliografía**

1. WHO. 2000, Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser, 894:i-xii, 1-253.
2. Haslam DW, James WP. 2006, Obesity. *Lancet*, 366(9492):1197-209.
3. Willett WC, Dietz WH, Colditz GA. 1999, Guidelines for healthy weight. *N Engl J Med*, 341(6):427-34.
4. Schelbert, KB. 2009, Comorbidities of obesity. *Prim Care*, 36(2):271-85.
5. Nguyen NT, Magno CP, Lane KT, et al. 2008, Association of hypertension, diabetes, dyslipidemia, and metabolic syndrome with obesity: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *J Am Coll Surg*, 207(6):928-34.
6. Sjoström CD, Lissner L, Wedel H, Sjöström L. 1999, Reduction in incidence of diabetes, hypertension and lipid disturbances after intentional weight loss induced by bariatric surgery: the SOS Intervention Study. *Obes Res*, 7(5):477-84.
7. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, et al. 2002, Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med*, 162(16):1867-72.
8. Saydah SH, Fradkin J, Cowie CC. 2004, Poor control of risk factors for vascular disease among adults with previously diagnosed diabetes. *JAMA*, 291:335-42.
9. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, et al. 2009, Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery: systematic review and metaanalysis. *Am J Med*, 122(3):248.e5-256.e5.
10. Pories WJ, Swanson MS, MacDonald KG, et al. 1995, Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann Surg*, 222:339-50.
11. Rubino, F. 2008, Is type 2 diabetes an operable intestinal disease? A provocative yet reasonable hypothesis. *Diabetes care*, 31(Suppl 2): s290-6.
12. Creutzfeldt, W. 1979, The incretin concept today. *Diabetologia*, 16(2):75-85.
13. Creutzfeldt, W. 2005, The [pre-] history of the incretin concept. *Regul Pept*, 128(2):87-91.
14. Holst, JJ. 2007, The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev*, 87(4):1409-39.

15. ADA. 2012, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 35(Supplement 1):S64-S71.
16. Nathan DBT, Buse JB, Davidson MB, et al. 2009, Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*, 32:193-203.
17. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA, Kirwan JP, et al. 2012, Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy in Obese Patients with Diabetes. *N Engl J Med*, 366(17):1567-76.
18. Klein S, Burke LE, Bray GA, et al. 2004, Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Found. *Circulation*, 110(18):2952-67.
19. Cummings, DE. 2009 Endocrine metabolisms mediating remission of diabetes after gastric bypass surgery., *Int J Obes (Lond)*, 33(suppl 1):S33-40.
20. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15(7):539-53.
21. ECDCDM, The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. 2003, Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 26(suppl 1):s5-s20 .
22. Danaei G, Finucane M, Lu Y, Singh G, Cowan M, Paciorek C, et al. 2011, National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2,7 million participants. *Lancet*, 378:31-40.
23. IDF, International Diabetes Federation. New estimates for 2012 of diabetes prevalence, mortality, and healthcare expenditures. Update. 5th ed. International Diabetes Federation. [En línea] 2012. [http:// www.idf.org/diabetesatlas/5e/LJupdate2012](http://www.idf.org/diabetesatlas/5e/LJupdate2012).
24. Hermán WH, Zimmet P. 2012, Type 2 Diabetes: An epidemia requiring global attention and urgent action. *Diabetes Care*, 35:943-44.

25. ONU. Resolución Asamblea General Naciones Unidas. A/ RES/61/225. ONU. [En línea] 18 de Enero de 2007. [www.gawh.org/issues/diabetes/UN\\_diabetes\\_resolution\\_spanish.pdf](http://www.gawh.org/issues/diabetes/UN_diabetes_resolution_spanish.pdf).
26. ADA, American Diabetes Association. 2013, Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 36:67S-74S.
27. Taylor K, Heneghan C, Farmer A, Fuller A, Adler A, Aronson J, et al. 2013, All-cause and cardiovascular mortality in middle-aged people with type 2 diabetes compared with people without diabetes in a large U.K. Primary Care Database. *Diabetes Care*, 36(8):2366-71.
28. Mac Farlane IA, Bliss M, Jackson JGL, Williams G. Diabetes in its historical and social context: The history of diabetes mellitus. En: Williams G, editors Pickup IC. *Textbook of diabetes*. 2da. ed. Oxford : Black Well Science Ltd, 1997, 1.1.1-1.1.21.
29. Anjos S, Polychronakos C. 2004, Mechanisms of genetic susceptibility to type I diabetes: beyond HLA. *Mol Genet Metab*, 81:187-95.
30. Hober D, Alidjinou EK. 2013, Enteroviral pathogenesis of type 1 diabetes: queries and answers. *Curr Opin Infect Dis*, 26(3):263-9.
31. King KM, Rubin G. 2003, A history of diabetes: from antiquity to discovering insulin. *Br J Nurs*, 12(18):1091-5.
32. Goodman-Gilman A, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman y Gilman, las bases farmacológicas de la terapéutica. 8ª ed. en español. Barcelona: McGraw-Hill-Interamericana, 1991.
33. Godfine ID, Youngren JF. 1998, Contributions of the American Journal of Physiology to the discovery of insulin. *Am J Physiol*, 274:E207-E208.
34. Martí, ML. 1972, Las primeras aplicaciones de insulina en Buenos Aires. *Rev Arg Med Int*, 3:245.
35. Serantes, NA. *Vivencias, medio siglo con la diabetología argentina*. Buenos Aires Librería Akadia Editorial, 1992.
36. Poole, G. 1953, Intercapillary glomerulosclerosis and the Kimmelstiel-Wilson Syndrome. *Postgrad Med J*, 29:137-146.

37. Loubatières-Mariani, MM. 2007, The discovery of hypoglycemic sulfonamides. *J Soc Biol*, 201(2):121-5.
38. Cardonnet, LJ. 1970, Pasado, presente y futuro de la Sociedad Argentina de Diabetes. *Rev Soc Arg de Diabetes*, 4:47.
39. Lapertosa S, González C, Benitez J, et al. 2009 Prevalencia de la diabetes mellitus tipo 2 en población adulta de Gobernador Virasoro. Provincia de Corrientes., *Rev ALAD*, XVII(3).
40. Goday Arno G, Flores Le Roux J. Capítulo 2: Epidemiología de la Diabetes Mellitus. En: Escobar Jiménez F Tébar Massó FJ. *La Diabetes en la Práctica Clínica*. Buenos Aires, Argentina: Editorial Panamericana, 2009, 11-18.
41. Schargrodsky H, Hernández-Hernández R, Champagne BM, Silva H, Vinueza R, Silva Ayçaguer LC, et al. 2008, CARMELA Study Investigators. CARMELA: assessment of cardiovascular risk in seven Latin American cities. *Am J Med*, 121:58-65.
42. Filozof C, González C, Sereday M, et al. 2001, Obesity prevalence and trends in Latin America Countries. *Obesity Reviews*, 2:99-106.
43. Sereday MS, Gonzalez C, Giorgini D, De Loredó L, Braguinsky J, Cobeñas C, Libman C, Tesone C. 2004, Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes Metab*, 30(4):335-9.
44. ENFR. Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Ministerio de Salud. [En línea] 2005. [www.msal.gob.ar](http://www.msal.gob.ar).
45. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. 2007, Evolución de la prevalencia de la diabetes tipo 2 en población adulta española. *Med Clin (Barc)*, 129(9):352-5.
46. ADA, American Diabetes Association. 2013, Standard of Medical Care in Diabetes-2013. *Diabetes Care*, 36(Suppl1):S27-S28.
47. Shaw JE, Zimmet PZ, Hodge AM, de Courten M, et al. 2000, Impaired fasting glucose: how low should it go? *Diabetes Care*, 23:34-30.
48. ADA, American Diabetes Association. 2010, Position Statement. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 33:S62-S69.



49. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. 2000, Parenteral Transmission of type 2 diabetes: The Framingham Off Spring Study. *Diabetes*, 49(12):2201-7.
50. Shaijian R, Manson JE, Stampes MJ, et al. 2006, Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in women: a 20 years follow-up study. *Diabetes Care*, 29(7):1585-90.
51. SAD, Sociedad Argentina de Diabetes. 2007, Consenso sobre criterio diagnóstico de la glucemia alterada de ayunas. *Rev Soc Arg Diabetes*, 41(3):95-106.
52. Musso C, Litwak L, Sinay I. 2014, Importancia del manejo de la glucosa postprandial en la diabetes tipo 2. Tratamiento y nuevas terapéuticas. *Rev Soc Argent Diabetes*, 48(1):11-21.
53. Gore MO, Maguire DK. 2009, The 10-year post-trial follow-up of the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): cardiovascular observations in context. *Diabetes Vasc Dis Res*, 6:53-55.
54. Forouhi NG, Balkau B, Borch-Johnsen K, et al. 2006, On behalf of EDEG. The threshold for diagnosing impaired fasting glucose: a position Statement by the European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetologia*, 49:822-827.
55. Gómez Pérez FJ, Aguilar Salinas CA, et al. 1988, Lack of agreement between the World Health Organization category of impaired glucose tolerance and the American Diabetes Association category of impaired fasting glucose. *Diabetes Care*, 21:1886-1888.
56. EDEG, The DECODE Study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group. 1999, Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*, 354:617-621.
57. EDEG, The DECODE Study Group. 2003, Is the current definition for diabetes relevant to mortality risk from all causes and cardiovascular and no cardiovascular diseases? *Diabetes Care*, 26:688-696.
58. CDA, Canadian Diabetes Association. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines. 2008, Definition, classification and diagnosis of diabetes and other dysglycemic categories. *Can J Diabetes*, 32(suppl 1):S10-S13.
59. ADA. 2007, Summary of Revisions for the 2007. Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care*, 30 (Suppl 1): S3.

60. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. 2005, The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *The Lancet*, 366(9491):1059–1062.
61. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, et al. 2005, Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*, 112:2735-2752.
62. de Vegt F, Dekker JM, Stehouwer CD, Nijpels G, Bouter LM, Heine RJ. 1998, The 1997 American Diabetes Association criteria versus the 1985 World Health Organization criteria for the diagnosis of abnormal glucose tolerance: poor agreement in the Hoorn Study. *Diabetes Care*, 21(10):1686-90.
63. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, et al (Look AHEAD Research Group). 2007, Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care*, 30(6):1374-83.
64. King H, et al. 1998, Global Burden of Diabetes 1995-2025. *Diabetes Care*, 9(21):1414-1431.
65. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. 2009, Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ*, 338:880.
66. Harris, MI. 1997, Prevalence of Diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US Adults (The Nhanes III). *Diabetes Care*, 4(21):518-524.
67. IDF, International Diabetes Federation. IDF Consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF. En: 2006. [http://www.idf.org/webdata/docs/IDF\\_Meta\\_def\\_final.pdf](http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Meta_def_final.pdf).
68. Lindström J, Tuomilehto J. 2003, The Diabetes Risk Score. A practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*, 26:725-731.
69. Durruty P, García de los Ríos M. Bases Bioquímicas y fisiopatológicas de la diabetes mellitus. En: Durruty P García de los Ríos M. *Diabetes mellitus*. Santiago, Chile: Arancibia Hnos, 2003, 56-66.

70. Dichgans M, Hegele RA. 2009, Update on the genetics of stroke and cerebrovascular disease 2008. *Stroke*, 40(5):e289-91.
71. Doria A, Onuma T, Warram JH, et al. 1997, Synergistic effect of angiotensin II type I receptor genotype and poor glycemic control on risk of nephropathy in IDDM. *Diabetologia*, 40:1239-9.
72. Fogarty DG, Harron JC, Hughes AE, Nevin NC, Doherty CC, Maxwell AP. 1996, A molecular variant of angiotensinogen is associated with diabetic nephropathy in IDDM. *Diabetes*, 45(9):1204-8.
73. Conway BR, Maxwell AP. 2009, Genetics of diabetic nephropathy: are there clues to the understanding of common kidney diseases? *Nephron Clin Pract*, 112(4):c213-21.
74. Doria A, Warram JH, Krolewski AS. 1994, Genetic predisposition to diabetic nephropathy. Evidence for a role of the angiotensin I-converting enzyme gene. *Diabetes*, 43:690-5.
75. Dudley CRK, Keavney B, Statton IM, et al. 1995, UK Prospective Diabetes Study XV: Relationship of renin-angiotensin system gene polymorphisms with microalbuminuria in NIDDM. *Kidney Int*, 48:1907-11.
76. Lorenzo C, Serrano-Ríos M. Epidemiology of the metabolic syndrome. En: Caro JF, Carraro R, Gutiérrez-Fuentes JA (eds) Serrano-Ríos M. *The Metabolic Syndrome at the beginning of the XXIst century*. Madrid, España: Fundación Lilly, 2005, 109-129.
77. Philip W, James T. 2005, The SCOUT study: risk-benefit profile of sibutramine in overweight high-risk cardiovascular patients. *EJH Supplements*, 7(Suppl L):L44-L48.
78. King P, Peacock I, Donnelly R. 1999, The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*, 48(5):643-648.
79. Knowler WC, Pettitt DJ, Savage PJ, Bennett PH. 1981, Diabetes incidence in PIMA indians: contribution of obesity and parental diabetes 1. *Am J Epidemiol*, 113(2):144-156.
80. Hills SA, Balkau B, Coppock SW, Dekker JM, Mari A, Natali A, Walker M, Ferrannini E y Group, EGIR-RISC Study. 2004, The EGIR-RISC STUDY (The European group for the study of insulin resistance: relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease risk): I. Methodology and objectives. *Diabetologia*, 47(3):566-70.

81. Reaven, GM. 1988, Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*, 37:1595-607.
82. Howard G, Burke GL, Szklo M, Tell GS, Eckfeldt J, Evans G, Heiss G. 1994, Active and passive smoking are associated with increased carotid wall thickness: the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med*, 154:1277-1282.
83. Araujo TG, Oliveira AG, Saad MJ. 2013, Insulin-resistance-associated compensatory mechanisms of pancreatic Beta cells: a current opinion. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 4:146.
84. Dufayet De La Tour D, Raccach D, Jannot MF, et al. 1998, Erythrocyte Na/K ATPase activity and diabetes: relationship with C-peptide level. *Diabetologia*, 41:1080-4.
85. Earle K, Walker J, Hill C, et al. 1992, Familial clustering of cardiovascular disease in patients with insulin-dependent diabetes and nephropathy. *NEJM*, 326:673-7.
86. De Fronzo, RA. 2009, From the Triumvirate to the Ominous Octet: A New Paradigm for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 58:773-95.
87. Hammond A, Mady G. 2001, Correction formula for carbamylated hemoglobin in diabetic uremic patients. *Ann Clin Biochem*, 38:115-9.
88. WHO, Expert committee on diabetes mellitus. Expert committee on diabetes mellitus: second report. World Health Org. Tech. Rep. Ser. N° 646, 1985 and 1994. Geneva: WHO, 1995.
89. Blotner, H. 1947, Sugar tolerance test: Methods and evaluation. *Amer J Diag Dis*, 14:245.
90. ADA, American Diabetes Association. 1969, Standardization of oral tolerance tests. Report of the Committee on statistics. June 14. 1968. *Diabetes*, 18:299.
91. Cohn, JW. 1940, Interpretation of the glucose tolerance test. The necessity of standard preparatory diet. *Am J Med Sci*, 199:55.
92. Dipaola G, Robín M, Delfino M. 1970, Estrogenoterapia y metabolismo hidrocarbonado. *Rev Arg de Ginec Obstet*, 1:3.
93. Jarret R, Keen H. 1969, Diurnal variations and glucose tolerance. *Diabetologia*, 5:201.

94. Haggard HN, Greenberg L. 1934, The effects of cigarette smoking on blood sugar. *Science*, 79:165.
95. Reinheimer W, Davidson P, Albrink M. 1968, Effect of moderate exercise on plasma glucose, insulin and free fatty acids during oral glucose tolerance tests. *J Lab Clin Med*, 71:429.
96. Garry, J. 1993, Enzyme immunoassay. A new technique for estimating hemoglobin A1c. *Clin Chem*, 39:663-6.
97. Laurence M, Demers C. 1993, A rapid method of glycohemoglobin. *Clin Chem*, 39:363.
98. David H, Wilson D. 1993 Fully automated assay of glycohemoglobin., *Clin Chem*, 39:2090-7.
99. Berntrop, K. 1983, Relation between plasma insulin and blood glucose in a cross-sectional population study of the oral glucose tolerance test. *Acta Endocr*, 102:549-56.
100. Pfeifer, MA. 1981, Insulinsecretion in diabetes mellitus. *Am J Med*, 70:579-588.
101. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. 2012, *JAMA*, Prevalence obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. 307(5):491-97.
102. Ghandehari H, Le V, Kamal-Bahl S, Bassin S, Wong N. 2009, Abdominal obesity and the spectrum of global cardiometabolic risks in US adults. *Int J Obesity*, 33:239-48.
103. Gami A, Witt B, Howard D, Erwin P, Gami L, Somers V et al. 2007, Metabolic Syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol*, 49:403-14.
104. Cornier M, Dabelea D, Hernández T, Lindstrom R, Steig A, Stob N et al. 2008, The metabolic syndrome. *Endocr Rev*, 29:777-822.
105. Basterra-Gotari FJ, Buenza JJ, Bes-Rastrollo M, Toledo E, García-López M, Martínez-González MA. 2011, Tendencia creciente de la prevalencia de la obesidad mórbida en España: de 1.8 a 6.1 por mil en 14 años. *Rev Esp Cardiol*, 64(5):424-6.
106. Pou K, Massaro J, Hoffmann U, Lieb K, Vasan R, O'Donnell C et al. 2009, Patterns of abdominal fat distribution. The Framingham heart study. *Diabetes Care*, 32:481-85.

107. Ezquerro EA, Castellano-Vázquez JM, Barrero AJ. 2008. Obesidad, síndrome metabólico y diabetes: implicaciones cardiovasculares y actuación terapéutica. *Rev Esp Cardiol*, 2008, 61:752-64.
108. Zimmet P, Alberti KG, Shaw S. 2001. Global and societal implications of diabetes epidemic. *Nature*, 414: 782-74.
109. Muntoni, S. 2011, Insulin resistance: pathophysiology and rationale for treatment. *Ann Nutr Metab*, 58:25-36.
110. Gallager E, Le Roith D, Karnieli E. 2008 The metabolic syndrome from insulin resistance to obesity and diabetes., *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37:559-79.
111. Lara-Castro C, Garvey W. 2008 Intracellular Lipid Accumulation in Liver and Muscle and the Insulin Resistance Syndrome., *Endocrinol Metab Clin North Am*, 37:841-56.
112. Reaven, GM. 2005, The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*, 83:1237-47.
113. Robins SJ, Rubins HB, Faas FH, Schaefer EJ, Elam MB, Anderson JW, Collins D y (VA-HIT), Veterans Affairs HDL Intervention Trial. 2003, Insulin resistance and cardiovascular events with low HDL cholesterol: the Veterans Affairs HDL Intervention Trial (VA-HIT). *Diabetes Care*, 26(5):1513-7.
114. Savage D, Semple R, Clatworthy M, Lyons P, Morgan B, Cochran E, et al. 2009, Complement abnormalities in acquired lipodystrophy revisited. *J Clin Endocrinol Metab*, 94:10-16.
115. Ford E, Li C, Saltar N. 2008, Metabolic syndrome and incident diabetes: current state of the evidence. *Diabetes Care*, 31:1898-904.
116. McQuillan GM, McLean JE, Chiappa M, Corporation H, Lukacs SL. 2015, National Health and Nutrition Examination Survey Biospecimen Program: NHANES III (1988-1994) and NHANES 1999-2014. *Vital Health Stat 2*, 170:1-14.
117. Grundy SM, Becker D, Clark LT, Cooper RS, Denke MA, et al. 2002, National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Circulation*, 106(25):3143-3421.

118. Sun K, Kusminski C, Scherer P. 2011, Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest*, 121:2094-101.
119. Mattu H, Randeve H. 2013, Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinology*, 216:17-36.
120. Rosenzweig J, Ferrannini E, Grundy S, Haffner S, Heine R, Horton E et al. 2008, Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 93:3671-89.
121. Dahlman I, Arner P. 2007, Obesity and polymorphisms in genes regulating human adipose tissue. *Int J Obes*, 31:1629-41.
122. De Fronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Barón AD. 2005 Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes., *Diabetes Care*, 28:1092-100.
123. Walker B, Andrew R. 2006, Tissue production of cortisol by 11 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and metabolic disease. *Ann N Y Acad Sci*, 1083:165-84.
124. Knowler W, Barrett-Connor E, Fowler S, Hamman R, Lachin J, Walker E et al. 2002, Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*, 346:393-403.
125. Ashrafian H, Athanasiou T, Li JV, Bueter M, Ahmed K, Nagpal K, et al. 2001, Diabetes resolution and hyperinsulinaemia after metabolic Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Rev*, 12:e257-72.
126. Maida A, Lamont B, Cao X, Drucker D. 2011, Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- $\alpha$  in mice. *Diabetologia*, 54:339-49.
127. UKPDS, UK Prospective Diabetes Study Group. 1998 Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34), *Lancet*, 352(9131):854-65.
128. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, Pogue J, Sheridan P, Dinccag N, Hanefeld M, Hoogwerf B, Laakso M, Mohan V, Shaw J, Zinman B, Holman RR, Trial Investigators Group. 2006 Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial DREAM (Diabetes

- REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication), *Lancet*, 368(9541):1096-105.
129. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. 2004, XENical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) Study. *Diabetes Care*, 27(1):155-161.
130. Adams T, Gress R, Smith S, Halverson R, Simper S, Rosamond W et al. 2007, Longterm mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*, 357:753-61.
131. García-Castellanos J, Andino S, Cooke J, Clariá J, Matus G. 2016; Estenosis de la Anastomosis Gastroyeyunal como Complicación de la Derivación Gástrica en Cirugía Bariátrica. Reporte de Casos y su Manejo. Buenos Aires : 84° Congreso Argentino de Cirugía, XX Congreso Latinoamericano de Cirugía FELAC. Folio N° 102 (XXII).
132. ADA, American Diabetes Association. 2016, Standards of medical care in diabetes-2016. *Diabetes Care*, 39(suppl 1):S1-S106.
133. Albala C, Reyes M. Evolución natural y riesgos de la obesidad. En: Csendes A, Guzmán S, Awad W, Burdiles P. *Obesidad y cirugía bariátrica*. Santiago, Chile : Ed. Mediterráneo, 2012, 39-49.
134. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. 2004, Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 292(14):1724-37.
135. Vetter ML, Cardillo S, Rickels MR, Iqbal N. 2009, Narrative review: effect of bariatric surgery on type 2 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*, 150:94-103.
136. NIH. 1991, Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med*, 115:956-61.
137. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. 2004, Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med*, 351:2683-93.
138. Dixon JB, O'Brien PE, Playfair J, Chapman L, Schachter LM, Skinner S, et al. 2004, Adjustable gastric banding and conventional therapy for type 2 diabetes. A randomized controlled trial. *JAMA*, 299:316-23.
139. Dixon JB, Le Roux CW, Rubino F, Zimmet P. 2012, Bariatric surgery of type 2 diabetes. *Lancet*, 379(9833):2300-11.



140. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, Schauer PR, Alberti KGMM, et al, on behalf of the Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. 2016, Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*, 39:861–877.
141. Csendes A, Papapietro K, Burgos AM, Lanzarini E, Canobra M. 2011, Efecto del bypass gástrico a largo plazo (7 a 10 años) en pacientes con obesidad severa y mórbida sobre el peso corporal, diabetes, dislipidemia y desarrollo de anemia. *Rev Med Chile*, 139:1414-20.
142. Nora M, Guimaraes M, Almeida R, et al. 2011, Metabolic laparoscopic gastric bypass for obese patients with type 2 diabetes. *Obes Surg*, 21(11):1643-49.
143. Eckel RH, Kahn SE, Ferrannini E, Goldfine AB, Nathan DM, Schwartz MW et. 2011, Obesity and type 2 diabetes: what can be unified and what needs to be *Diabetes Care*, 34:1424-30.
144. Wittgrove AC, Clark GW, Tremblay LJ. Laparoscopic Gastric Bypass, Roux-en-Y: Preliminary Report of Five Cases. *Obes Surg* 1994; 4(4):353-357.
145. Cottam D, Qureshi FG, Mattar SG, et al. 2006, Laparoscopic sleeve gastrectomy as an initial weight-loss procedure for high-risk patients with morbid obesity. *Surg Endosc*, 20(6):859-63.
146. Ramos AC, Galvao Neto MP, de Souza YM, et al. 2009, Laparoscopic duodenal-jejunal exclusion in the treatment of type 2 diabetes mellitus in patients with BMI<30 kg/m<sup>2</sup> (LBMI). *Obes Surg*, 19(3):307-12.
147. Hess DS, Hess DW, Oakley RS. 2005, The biliopancreatic diversion with the duodenal switch: results beyond 10 years. *Obes Surg*, 15:408–416.
148. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajchenberg BL, Cummings DE. 2012, Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care*, 35:1420-28.
149. Steffen, R. 2008, The history and role of gastric banding. *Surg Obes Relat Dis*, 4(3 Suppl):S7-13.
150. Lahsen R, Berry M. 2010, Surgical interventions to correct metabolic disorders. *Br J Diabetes Vasc Dis*, 10:143-47.

151. González-Santamaría JR, Girón-Márquez J, Limón-Aguilar JL, Márquez-Aldama G. 2005, Bypass gástrico. Tratamiento quirúrgico de la obesidad mórbida. *Rev Hosp Jua Mex*, 72(4):153-160.
152. Buse JB, Caprio S, Cefalu WT, Ceriello A, Del Prato S, Inzucchi SE, et al. 2009, Consensus Statement: how do we define cure of diabetes? *Diabetes Care*, 32:2133-35.
153. Dixon JB, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. 2011, International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Bariatric surgery: and IDF statement for obese type 2 diabetes. *Diabet Med*, 28:628-42.
154. Del-Rosso A, Cerinic MM, De-Giorgio F, Minari C, Rotella CM, Seghier G. 2006, Rheumatological manifestations in diabetes mellitus. *Curr Diabetes Ver*, 2:455-66.
155. Ducloux R, Nobécourt E, Chevallier MJ, Ducloux H, Elian N, Altman JJ. 2011, Vitamin D deficiency before bariatric surgery: should supplement intake be routinely prescribed? *Obes Surg*, 21:556-500.
156. Papapietro K, Díaz E, Csendes A, Díaz JC, Braghetto I, Burdile P et al. 2005, Evolución de comorbilidades metabólicas asociadas a obesidad después de cirugía bariátrica. *Rev Med de Chile*, 133:511-16.

## **CAPÍTULO IX**

### **Anexos**

## **9.1 Consenso para el tratamiento de dm con cirugía bariátrica**

***Sociedades Internacionales que tienen ratificación y/o aprobados los estados y las guías de consenso DSS-II (SEGUNDO CONSENSO DE CIRUGÍA DE DM)***

***Organizaciones de diabetes que ayudaron a desarrollar y han ratificado las declaraciones y directrices de consenso DSS-II:***

- American Diabetes Association (ADA) EE.UU.
- Federación Internacional de Diabetes (FID) International Diabetes del Reino Unido (DUK)
- Reino Unido chino Sociedad de Diabetes (CDS) de China
- Diabetes India (DI) de la India
- Otras organizaciones que avalan formalmente las declaraciones de consenso DSS-II y directrices (hasta la fecha):
- Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (AAEC) EE.UU.
- Colegio Americano de Cirujanos (AEC) EE.UU.
- Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) EE.UU.
- Sociedad Americana de Cirugía Metabólica y Bariátrica (ASMBS) EE.UU.
- Sociedad Argentina de Diabetes (SAD)
- Sociedad Argentina de Cirugía bariátrica y metabólica (SACO)
- Asia y el Pacífico Cirugía bariátrica y metabólica Sociedad (APBMSS)
- Asociación Internacional de Diabetólogos Clínicos Británicos (ABCD) Reino Unido
- Australia Sociedad de Diabetes (ADS) Australia
- Asociación Belga de Diabetes (ABD) Bélgica
- Sociedad brasileña de Diabetes (SBD) Brasil
- Sociedad brasileña de Cirugía bariátrica y metabólica (SBCBM)
- Británica obesidad y Cirugía metabólica Sociedad (BOMSS) Reino Unido
- Sociedad Checa para el Estudio de la obesidad (CSSO) República Checa
- Sociedad chilena de Endocrinología y Diabetes (SCED) Chile
- Sociedad chilena de Cirugía bariátrica y metabólica (SCCBM)
- Asociación Europea de Chile Sociedad de Endocrinología EE.UU. para el Estudio de la obesidad (OEAA)
- Sociedad Internacional francesa de la Diabetes (SFD) Francia
- Sociedad francesa de Cirugía bariátrica y metabólica (SOFFCO) Francia Sociedad alemana de Diabetes (DDG) Alemania
- Sociedad alemana de Cirugía de la obesidad (CA-ADIP) Alemania
- Asociación Helénica de Diabetes (HDA)
- Federación Internacional de Grecia para la Cirugía de la obesidad y Enfermedades metabólicas (IFSO)
- Asociación Internacional de Diabetes Israel (AIF) Israel
- Sociedad italiana de Cirugía bariátrica y metabólica (Sicob) Italia

- Sociedad italiana de Diabetología (SID) Italia
- Japón Sociedad de Diabetes (JDS) Japón
- Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)
- Internacional Colegio mexicano de Cirugía bariátrica y metabólica (CMCOEM) México
- Sociedad mexicana de Nutrición y Endocrinología Asociación de Diabetes de Qatar (SMNE) México
- Qatar Arabia Diabetes (QDA) y Endocrinología Arabia (SDEA)
- Sociedad Saudita of American gastrointestinal y Cirujanos de endoscopia (sabios) EE.UU.
- Sociedad de Endocrinología (SFE) Sociedad Británica de Cirugía del Tracto alimentario (SSAT) EE.UU.
- Sociedad sudafricana para la Cirugía de la obesidad y Metabolismo (SASSO)
- Sudáfrica Sociedad Española de Cirugía bariátrica y metabólica (SECO)
- España Sociedad Española de Diabetes España (SED)
- La Sociedad de la obesidad (TOS) EE.UU.

### **Delegados afiliados por nacionalidad y con derecho a voto**

- K. George M.M. Alberti Imperial College London U.K. Diabetology
- Nizar Albache Aleppo University Syria Endocrinology
- Stephanie A. Amiel King's College London U.K. Diabetology
- Rachel L. Batterham University College London U.K. Endocrinology
- Deepak L. Bhatt Harvard Medical School U.S. Cardiology
- Camilo Boza Clínica Las Condes Chile Surgery
- William T. Cefalu Pennington Biomedical Research Center, Louisiana State University U.S. Diabetology
- Ricardo V. Cohen Oswaldo Cruz Hospital Brazil Surgery
- Anita P. Courcoulas University of Pittsburgh U.S. Surgery
- David E. Cummings University of Washington U.S. Endocrinology
- Stefano Del Prato University of Pisa Italy Diabetology
- Sean F. Dinneen Galway University Hospitals Ireland Endocrinology
- John B. Dixon Baker IDI Heart and Diabetes Institute Australia General Medicine
- Robert H. Eckel University of Colorado Anschutz Medical Campus U.S. Endocrinology
- Ele Ferrannini University of Pisa Italy Diabetology
- Paola Fioretto University of Padova Italy Endocrinology
- Gema Frühbeck University of Navarra, CIBERObn Spain Endocrinology
- Michel Gagner Florida International University and Hopital du Sacré-Coeur de Montréal U.S. and Canada Surgery
- Richard W. Grant Kaiser Permanente Division of Research U.S. Internal Medicine
- William H. Herman University of Michigan U.S. Endocrinology
- Sayeed Ikramuddin University of Minnesota U.S. Surgery
- Linong Ji Peking University China Diabetology
- Desmond G. Johnston Imperial College London U.K. Diabetology
- Lee M. Kaplan Harvard Medical School U.S. Gastroenterology

- Sangeeta R. Kashyap Cleveland Clinic U.S. Endocrinology
- Tracy Kelly Diabetes UK U.K. Nutrition
- Tomasz Klupa Jagiellonian University Poland Diabetology
- Judith Korner Columbia University U.S. Endocrinology
- Blandine Laferrère Columbia University U.S. Endocrinology
- Harold E. Lebovitz State University of New York U.S. Diabetology
- Wei-Jei Lee Min-Sheng General Hospital Taiwan Surgery
- Carel W. le Roux University College Dublin Ireland Metabolic Medicine
- Jeffrey I. Mechanick Icahn School of Medicine at Mount Sinai U.S. Endocrinology
- Geltrude Mingrone Catholic University of Rome Italy Internal Medicine
- John M. Morton Stanford University U.S. Surgery
- David M. Nathan Harvard Medical School U.S. Diabetology
- Walter J. Pories East Carolina University U.S. Surgery
- Robert E. Ratner American Diabetes Association, Chief Scientific and Medical Officer U.S. Diabetology
- Gerry Rayman Ipswich Hospital NHS Trust U.K. Diabetology
- Francesco Rubino King's College London and King's College Hospital U.K. Surgery
- Shaukat M. Sadikot Diabetes India India Diabetology
- Philip R. Schauer Cleveland Clinic U.S. Surgery
- Harvey J. Sugerman Virginia Commonwealth University U.S. Surgery
- Luc Van Gaal University of Antwerp Belgium Endocrinology
- Josep Vidal Hospital Clinic Spain Endocrinology
- Jianping Weng Sun Yat-sen University China Diabetology
- Bruce M. Wolfe Oregon Health & Science University U.S. Surgery/Nutrition
- Paul Z. Zimmet Monash University Australia Diabetology

## 9.2 Consentimiento informado – informacion al paciente.

Nombre del paciente.....

Teniendo en cuenta sus antecedentes y estado actual de salud, así como el diagnóstico de obesidad mórbida, reconociendo el paciente y sus familiares que se trata de una he sido informado por los Profesionales intervinientes, sobre el tratamiento denominado Bypass Gástrico, en forma verbal y gráficamente, en consultorio y reuniones grupales, respondiendo a mis preguntas con la mayor amplitud y recibiendo copia de la siguiente información.

El objeto de esta operación es disminuir la capacidad del estómago a aproximadamente 30 o 40 mililitros, produciéndose un rápido llenado y saciedad precoz y asociada a la exclusión de una parte del aparato digestivo en la absorción de alimentos. Se me ha explicado en forma clara y concisa que por razones técnicas o anatómicas durante el acto operatorio puede hacerse necesario convertir la cirugía de laparoscópica a abierta y/o transformar un procedimiento en otro y viceversa, según el mejor criterio de los cirujanos. Pero estas operaciones por sí solo no bastan, ya que para tener éxito y que el procedimiento que se ha realizado no sea nocivo, se necesita de la colaboración activa del paciente tanto en el pre como en el postoperatorio. Aprender y practicar técnicas para modificar su modo de alimentarse, de allí que debe estar dispuesto a formar parte activa del equipo que lo ayudará a normalizar y luego a mantener su peso. Es importante asistir periódicamente a los controles indicados, realizar los estudios de laboratorio para el control metabólico y avisar de inmediato al equipo tratante cualquier situación que se le presente. Además me comprometo a concurrir a todos los controles programados para después desde la cirugía: Seis veces el primer año; cuatro veces el segundo y tercer año; y una vez cada seis meses el cuarto y quinto año.

CERTIFICO QUE HE LEIDO Y COMPRENDIDO LAS HOJAS DE INFORMACIÓN AL PACIENTE, QUE HE REALIZADO LAS PREGUNTAS Y QUE ME FUERON ACLARADAS TODAS LAS DUDAS QUE TENIA. DOY MI CONSENTIMIENTO PARA REALIZAR EL PROCEDIMIENTO Y ME COMPROMETO A CONCURRIR A TODOS LOS CONTROLES PROGRAMADOS, FIRMANDO A CONTINUACIÓN.

---

Firma del paciente:

Firma de familiar directo

Aclaración

Aclaración

D.N.I.:

D.N.I.:

*Todos los pacientes incluidos en el protocolo firmaron el consentimiento.*